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

RESOLUCIÓN No. 2024025132 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante radicado con el No. 20201058796 del 13/03/2020, el señor Ram Reddy Kolkoor, actuando en calidad de representante legal de la sociedad SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S, solicitó la concesión del Registro Sanitario para el producto PAMERA® JERINGA PRELLENADA 40 mg/0,8mL, a favor de la sociedad HETERO BIOPHARMA LIMITED con domicilio en India, de acuerdo con lo establecido en el artículo 94 del Decreto 2106 de 2019:

· Evaluación Farmacológica, farmacéutica y legal.
· Inserto versión Julio 2022

Que mediante Auto No. 2022004034 del 31/05/2022, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó el cumplimiento de requerimientos relacionados con los módulos de seguridad y eficacia, Farmacovigilancia, calidad y legal-administrativo.

Que mediante radicado No. 20221172148 del 03/08/2022, el señor Jayadeep Shukla actuando en calidad de representante legal de la sociedad SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S, allegó respuesta al Auto No. 2022004034 del 31/05/2022, dentro de los términos legalmente establecidos.

Que mediante radicado No. 20221192593 del 26/08/2022, el interesado allegó corrección al IUM y certificado de CPP.

Que mediante radicado No. 20231118309 del 05/05/2023, el interesado allegó certificado de CPP, datos de estabilidad natural, validación de cadena de frío.

Que mediante Resolución No. 2023055326 del 22/11/2023, el INVIMA negó solicitud de Evaluación Farmacológica y Registro Sanitario Nuevo vía Decreto 2106 de 2019 para el producto PAMERA® JERINGA PRELLENADA 40mg/0,8mL.

Que mediante radicado No. 20241084135 del 09/04/2024, el señor Jayadeep Shukla, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S, allegó certificado Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante de producto Hetero Bipharma Limited.

Que mediante Resolución No. 2024023330 del 24/05/2024, el INVIMA resolvió recurso de reposición interpuesto por el interesado en el cual se revoca en todas y cada una de sus partes la Resolución No. 2023055326 del 22/11/2023.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado inicial, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 *"Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública",* contempló en su artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 12 de 2024; numeral 3.2.1, recomendó aprobar la Evaluación Farmacológica e inclusión en normas farmacológicas 5.2.0.0.N10 y 8.1.13.0.N30, así como también el instructivo de uso e inserto para el producto de la referencia.

Que la Resolución de Buenas Prácticas de Manufactura No. 2023024810 del 06/06/2023 expedida por la autoridad competente de Colombia (INVIMA), avala que el establecimiento HETERO BIOPHARMA LIMITED con domicilio en Sy. No. 458 (Part) TSIIC-Formulation SEZ, Polepally (Village), Jadcherla (Mandal) Mahaboobnagar (District), 509 301, Telangana State, India, se encuentra autorizado para fabricar el principio activo Adalimumab, fabricar el granel, de productos biotecnológicos y acondicionamiento primario documento vigente hasta el 17/07/2026.

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

RESOLUCIÓN No. 2024025132 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

Que la Resolución de Buenas Prácticas de Manufactura No. 2021010731 del 29/03/2021 expedido por la autoridad competente de Colombia (INVIMA), avala que el establecimiento PHAREX LOGINTER S.A.S, con domicilio en Km 1 Vía Siberia – Funza, Zona Franca Intexzona Bodega 36, Bogotá D.C., se encuentra autorizado para el acondicionamiento secundario de productos biológicos que requieren cadena de frío, documento vigente hasta el 27/04/2024.

No obstante, mediante oficio con radicado No. 20241016453 DEL 25/01/2024, el acondicionador secundario del producto PHAREX LOGINTER S.A.S, con domicilio en Km 1 Vía Siberia – Funza, Zona Franca Intexzona Bodega 36, Bogotá D.C, radico en el término legal establecido dentro de la regulación vigente, la solicitud de renovación de la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura ante el Instituto; por lo anterior de conformidad con lo señalado en el Articulo No. 35 del Decreto 019 del 2012, la certificación solicitada se entenderá prorrogada, hasta tanto la administración se pronuncie de fondo frente a la radicación de renovación.

Que la Resolución de Buenas Prácticas de Manufactura No. 2022600608 del 18/10/2022, expedido por la autoridad competente de Colombia (INVIMA), avala que el establecimiento PHAREX S.A con domicilio en Avenida Calle 12 # 79ª-25 Bodegas 8-9, Bogotá D.C., se encuentra autorizado para el acondicionamiento secundario de productos biológicos que requieren cadena de frío, documento vigente hasta el 24/11/2025.

Que la marca del producto PAMERA®, se encuentra registrada ante la Superintendencia de Industria y Comercio cuyo titular es la sociedad HETERO LABS LIMITED, el cual autoriza a HETERO BIOPHARMA LIMITED, para su uso en Colombia, esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta el 11/08/2030.

Que los artes de material de empaque y envase (jeringas de vidrio precargadas preesterilizadas de 1 mL de capacidad, con un tapón de goma de butilo elastomérico preesterilizadocon, aguja fija de acero inoxidable y protector de aguja), allegados mediante radicado No. 20201058796 del 13/03/2020 (folios 956 y 965) y radicado No. 20221172148 del 03/08/2022 (Folios 744-746) cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto y el instructivo de uso Versión julio 2022 allegado mediante radicado No. 20221172148 del 03/08/2022, (Folios 702-709 y 711-742), corresponde con la información farmacológica aprobada en el Acta No. 12 de 2024 numeral 3.2.1., que aprobó la Evaluación Farmacológica del producto PAMERA®. Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Que el interesado presentó el Plan de Gestión de Riesgos – PGR mediante el radicado No. 20221172148 del 03/08/2022 (Folios 72 -251), sobre el cual el Grupo de Farmacovigilancia conceptuó lo siguiente: “Aprobado versión 0.2 del producto PAMERA®. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto”.

Que a la fecha se cuenta con la asignación del código IUM asociado a las presentaciones comerciales solicitadas y podrá ser revisado por la base de datos de consulta de la página web de la entidad.

Que este medicamento fue evaluado mediante el Decreto 1782 del 2014, por la ruta de estudio de Comparabilidad.

Con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto Ley 2106 de 2019 y demás normas que lo modifican; y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: APROBAR LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto PAMERA®, Jeringa Prellenada 40mg/0,8mL a favor de la sociedad HETERO BIOPHARMA LIMITED con domicilio en India, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de Comisión Revisora, en el Acta No. 12 de 2024, numeral 3.2.1.

ARTÍCULO SEGUNDO: Conceder REGISTRO SANITARIO al

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

RESOLUCIÓN No. 2024025132 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

PRODUCTO:	PAMERA® 50mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE,
REGISTRO SANITARIO No:	**INVIMA 2024MB-0000101**
RUTA DE ESTUDIO:	Comparabilidad
MODALIDAD:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR:	HETERO BIOPHARMA LIMITED con domicilio en Sy. No. 458 (Part), TSIIC Formulation SEZ, Pollepally Village, Jadcherla mandal, Mahaboobnagar District-509 301, Telangana state, India.
IMPORTADOR:	SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S. con domicilio en Predio San Rafael, Vereda Vuelta Grande -Cota, Colombia Zona Franca Metropolitana, Bodega 7.
FABRICANTE SUSTANCIA ACTIVA:	HETERO BIOPHARMA LIMITED con domicilio en Sy. No. 458 (Part), TSIIC Formulation SEZ, Pollepally Village, Jadcherla mandal, Mahaboobnagar District-509 301, Telangana state, India.
FABRICANTE PRODUCTO TERMINADO:	HETERO BIOPHARMA LIMITED con domicilio en Sy. No. 458 (Part), TSIIC Formulation SEZ, Pollepally Village, Jadcherla mandal, Mahaboobnagar District-509 301, Telangana state, India.
ENVASADOR:	**-** HETERO BIOPHARMA LIMITED con domicilio en Sy. No. 458 (Part), TSIIC Formulation SEZ, Pollepally Village, Jadcherla mandal, Mahaboobnagar District-509 301, Telangana state, India.
ACONDICIONADORES	- PHAREX S.A con domicilio en Avenida Calle 12 # 79ª-25 Bodegas 8-9 en Bogotá D.C. - PHAREX LOGINTER S.A.S con domicilio en Km 1 Vía Siberia – Funza, Zona Franca Intexzona Bodega 36, Colombia.
PRINCIPIO ACTIVO:	Cada jeringa contiene 40 mg/ 0.8mL de Adalimumab.
CONDICIÓN DE VENTA:	CON FORMULA MÉDICA
FORMA FARMACEUTICA:	SOLUCION INYECTABLE
VIA ADMINISTRACIÓN:	SUBCUTANEA
PRESENTACIÓN:	Caja por una jeringa prellenada de dosis única de 40 mg/0.8mL, (50 mg/mL).
INDICACIONES:	Artritis reumatoide. Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato o con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos. Artritis idiopática juvenil

RESOLUCIÓN No. 2024025132 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a severa en pacientes de 2 años de edad o mayores. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato.

Artritis psoriásica

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con otros DMARD no biológicos.

Espondilitis anquilosante

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa, quienes tienes respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines.

Enfermedad de Crohn en la población adulta

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir la remisión clínica en estos pacientes si también han dejado de responder al infliximab o son intolerantes a dicho fármaco.

Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a corticosteroides o a inmunomoduladores como azatioprina, 6- mercaptopurina o metotrexato.

Colitis ulcerosa

Adalimumab está indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa, de moderada a severa, que han tenido una respuesta inadecuada a los inmunosupresores como corticosteroides, azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP). No se ha establecido la efectividad de Adalimumab en pacientes que han dejado de responder a los bloqueadores del TNF o que no los toleran.

Psoriasis en placas

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a severa que sean candidatos para recibir terapia sistémica o fototerapia, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia. Adalimumab debe administrarse únicamente a pacientes que vayan a ser vigilados atentamente y que tengan visitas de seguimiento periódicas con un médico.

Hidradenitis supurativa

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la Hidradenitis supurativa de moderada a severa en pacientes de 12 años de edad y mayores, con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional.

RESOLUCIÓN No. 2024025132 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

Uveítis

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis intermedia, la uveítis posterior y la panuveítis no infecciosas en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores, que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Infecciones graves

Los pacientes tratados con Adalimumab corren un mayor riesgo de presentar infecciones graves que afecten diversos lugares, sistemas, aparatos y órganos y que podrían dar lugar a la hospitalización o a la muerte. Se ha informado de infecciones oportunistas causadas por bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus, parásitos u otros patógenos oportunistas, como aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis en pacientes tratados con bloqueadores del TNF. A menudo los pacientes han presentado una patología diseminada en vez de localizada.

El uso concomitante de un bloqueador del TNF y abatacept o anakinra estuvo asociado a un mayor riesgo de infecciones graves en pacientes con artritis reumatoide (AR); por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Adalimumab y estos productos biológicos en el tratamiento de pacientes con AR.

No debe iniciarse el tratamiento con Adalimumab en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Los pacientes mayores de 65 años de edad, los que tienen comorbilidades y/o los que toman inmunosupresores concomitantes (tales como corticosteroides o metotrexato) pueden correr un mayor riesgo de contraer infecciones. Considere los riesgos y los beneficios antes de iniciar el tratamiento en pacientes:

* con infección crónica o recurrente;
* que hayan estado expuestos a la tuberculosis;
* con antecedentes de una infección oportunista;
* que hayan vivido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis; o
* con enfermedades subyacentes que los puedan predisponer a infecciones.

Tuberculosis

Se han comunicado casos de reactivación de la tuberculosis y de nuevas infecciones por tuberculosis en pacientes que reciben Adalimumab, incluidos los pacientes que han recibido tratamiento previo para la tuberculosis activa o latente. Los informes incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Evalúe a los pacientes para detectar factores de riesgo de la tuberculosis y para detectar una infección latente antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab y periódicamente durante el mismo.

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección por tuberculosis latente antes de la terapia con agentes bloqueadores del TNF reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la terapia. Antes de iniciar el

tratamiento con Adalimumab, evalúe si se necesita un tratamiento para la tuberculosis latente; y considere una induración ≥ 5 mm como resultado positivo de la prueba de sensibilidad a la tuberculina, aun cuando el paciente haya recibido previamente la vacuna con bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Considere el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa para quienes no se pueda confirmar un tratamiento adecuado y en pacientes con resultado negativo en la prueba de tuberculosis latente pero que presenten factores de riesgo para una infección por tuberculosis. A pesar del tratamiento profiláctico para la tuberculosis, se han presentado casos de reactivación de la tuberculosis en pacientes tratados con Adalimumab. Se recomienda la consulta con un médico especialista en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar a decidir si es apropiado iniciar una terapia antituberculosa para un paciente en particular.

Considere seriamente la posibilidad de tuberculosis en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten una nueva infección durante el tratamiento con Adalimumab, especialmente en pacientes que hayan viajado anterior o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis o que hayan estado en contacto cercano con una persona que tenía tuberculosis activa.

Vigilancia

Vigile atentamente a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Adalimumab, incluido el desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado en la prueba para detectar infección por tuberculosis latente haya sido negativo antes de iniciar la terapia. Las pruebas para detectar la infección por tuberculosis latente también pueden dar falsos negativos durante el tratamiento con Adalimumab.

Suspenda la administración de Adalimumab si el paciente contrae una infección grave o septicemia. En el caso de que un paciente contraiga una nueva infección durante el tratamiento con Adalimumab, vigílelo atentamente, realice de inmediato un estudio diagnóstico completo apropiado para un paciente inmunodeprimido e inicie la terapia antimicrobiana apropiada.

Infecciones micóticas invasivas

Si los pacientes presentan una enfermedad sistémica grave y viven en o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, considere una infección micótica invasiva en el diagnóstico diferencial. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Considere un tratamiento empírico antimicótico adecuado, teniendo en cuenta el riesgo de infecciones micóticas graves y los riesgos del tratamiento antimicótico, mientras se realiza un estudio diagnóstico. Para ayudar en el tratamiento de dichos pacientes, considere realizar una consulta a un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones micóticas invasivas.

Neoplasias malignas

Considere los riesgos y beneficios de un tratamiento con bloqueadores del TNF que incluya Adalimumab antes de iniciar la terapia en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea cáncer de piel no melanoma (NMSC) tratado con éxito o al considerar la continuación del bloqueador del TNF en paciente s que presentan una neoplasia maligna.

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

Neoplasias malignas en adultos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de algunos bloqueadores del TNF, entre ellos Adalimumab, se observaron más casos de neoplasias malignas en pacientes adultos tratados con bloqueadores del TNF que en pacientes adultos tratados con el control. Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP), espondilitis anquilosante (EA), enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), psoriasis en placas (PP), Hidradenitis supurativa (HS) y uveítis (UV), se observaron otras neoplasias malignas, además del cáncer de piel de tipo no melanoma (de células basales y de células escamosas), en un índice (intervalo de confianza del 95%) de 0.7 (0.48, 1.03) cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab, frente a un índice de 0.7 (0.41, 1.17) cada 100 años paciente entre 4848 pacientes tratados con el control (mediana de duración del tratamiento de 4 meses para los pacientes tratados con Adalimumab y 4 meses para los pacientes tratados con control). En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados de Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, las neoplasias malignas que se observaron con mayor frecuencia, además de los linfomas y del NMSC, fueron el cáncer de mama, colon, próstata, pulmón y el melanoma. Estas neoplasias malignas en pacientes tratados con Adalimumab en las partes controladas y no controladas de los estudios fueron similares en cuanto a tipo y número a lo esperado en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada para edad, género y raza).

En ensayos controlados de otros bloqueadores del TNF en pacientes adultos con mayor riesgo de padecer neoplasias malignas (es decir, en pacientes con EPOC con antecedentes significativos como fumadores y pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con ciclofosfamida), hubo una mayor proporción de neoplasias malignas en el grupo de los pacientes tratados con el bloqueador del TNF en comparación con el grupo de control.

Cáncer de piel no melanoma

Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice (intervalo de confianza del 95%) del NMSC fue de 0.8 (0.52, 1.09) cada 100 años-paciente entre pacientes tratados con Adalimumab y de 0.2 (0.10, 0.59) cada 100 años-paciente entre los pacientes tratados con el control. Examine a todos los pacientes y, en particular, a los pacientes con antecedentes de terapia inmunosupresora prolongada o pacientes con psoriasis que tengan antecedentes de tratamiento con PUVA, para detectar la presencia de NMSC antes y durante el tratamiento con Adalimumab.

Linfoma y leucemia

En las partes controladas de los ensayos clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF en adultos, se observaron más casos de linfoma en pacientes tratados con bloqueadores del TNF que en los pacientes tratados con el control. En las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, se presentaron 2 linfomas entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab frente a 1 entre 4848 pacientes tratados con el control.

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV con una mediana de duración de aproximadamente 0.7 años, incluidos

24,605 pacientes y más de 40,215 años paciente tratados con Adalimumab, el índice de linfomas observado fue de aproximadamente 0.11 cada 100 años-paciente. Esto es aproximadamente 3 veces mayor de lo esperado en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada por edad, género y raza). Los índices de linfoma en los ensayos clínicos con Adalimumab no pueden compararse con los índices de linfoma en los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y quizá no predigan los índices observados en una población de pacientes más numerosa. Los pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas, en especial aquellos que presentan una enfermedad muy activa y/o exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden correr mayores riesgos (hasta varias veces mayores) de padecer de linfoma que la población general, incluso en ausencia de los bloqueadores del TNF. Después de la comercialización se han comunicado casos de leucemia aguda y crónica asociados al uso de bloqueadores del TNF en la AR y otras indicaciones.

Incluso en ausencia de una terapia con un bloqueador del TNF, los pacientes con AR pueden correr un mayor riesgo de padecer de leucemia (aproximadamente 2 veces mayor) que la población general.

Neoplasias malignas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes

Se han comunicado casos de neoplasias malignas, algunos mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF (inicio de la terapia 5 a 18 años de edad), entre los cuales se cuenta Adalimumab.

Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, entre ellos linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Los otros casos representaban una serie de neoplasias malignas diferentes e incluyeron neoplasias malignas poco frecuentes generalmente asociadas a inmunodepresión y neoplasias malignas que habitualmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se presentaron después de una mediana de 30 meses de tratamiento (intervalo: 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantes. Se informó sobre estos casos después de la comercialización, y provienen de diversas fuentes, entre ellas, registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Después de la comercialización se han comunicado casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de linfocitos T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab. Estos casos han presentado un desarrollo muy agresivo de la enfermedad y han sido mortales. La mayoría de los casos informados sobre bloqueadores del TNF se presentaron en pacientes que estaban siendo tratados por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se produjo en varones adolescentes y adultos jóvenes.

Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP) junto con un bloqueador del TNF antes o en el momento del diagnóstico. Se desconoce si la presencia del HSTCL está relacionada con el uso de un bloqueador del TNF o un bloqueador del TNF combinado con estos otros inmunosupresores. Se debe considerar cuidadosamente el posible riesgo con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Adalimumab.

Reacciones de hipersensibilidad

Se ha informado de anafilaxia y edema angioneurótico tras la administración de Adalimumab. Si se presenta una reacción anafiláctica u otra reacción

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Adalimumab e iniciar una terapia adecuada. En los ensayos clínicos con Adalimumab en adultos se han observado reacciones alérgicas (p. ej., erupción alérgica, reacción anafilactoide, reacción medicamentosa fija, reacción medicamentosa no especificada y urticaria).

Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de bloqueadores del TNF, entre ellos Adalimumab, puede aumentar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que sean portadores crónicos de este virus. En algunas ocasiones, la reactivación del VHB que se presenta junto con la terapia con bloqueadores del TNF ha tenido consecuencias mortales. La mayoría de estos casos se presentaron en pacientes que recibían otros medicamentos concomitantes inhibidores del sistema inmunitario, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF, evalúe a los pacientes con riesgo de contraer una infección por el VHB para detectar indicios previos de infección por VHB. Se debe tener cuidado al recetar bloqueadores del TNF a pacientes identificados como portadores del VHB. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento en pacientes portadores del VHB que reciben terapia antivírica junto con terapia con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Vigile cuidadosamente a los pacientes portadores del VHB que requieran tratamiento con bloqueadores del TNF para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y durante varios meses después de terminarlo. En pacientes que presentan reactivación del VHB, suspenda la administración de Adalimumab e inicie una terapia antivírica eficaz con tratamiento complementario adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bloqueadores del TNF después de que la reactivación del VHB se haya controlado. Por lo tanto, tenga cuidado cuando considere la reanudación de la terapia con Adalimumab en esta situación y vigile atentamente a los pacientes.

Reacciones neurológicas

El uso de agentes bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab, se ha relacionado con casos poco frecuentes de aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o indicio radiográfico de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluidas la esclerosis múltiple (EM) y la neuritis óptica, y de enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Se debe tener cuidado al considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de aparición reciente; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Adalimumab. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales.

Reacciones hematológicas

Con el uso de bloqueadores del TNF se ha comunicado en raras ocasiones presencia de pancitopenia incluida anemia aplásica. Con la administración de Adalimumab se han notificado con poca frecuencia reacciones adversas del sistema hematológico, entre ellas, la citopenia clínicamente significativa (p. ej., trombocitopenia y leucopenia). No queda clara la relación causal entre Adalimumab y los síntomas descritos en estos informes.

Recomiende a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (p. ej., fiebre persistente, hematomas, sangrado,

palidez) mientras reciben Adalimumab. Considere la suspensión de la terapia con Adalimumab en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Uso con anakinra

El uso simultáneo de anakinra (un antagonista de la interleucina-1) y de otro bloqueador del TNF se ha asociado a una mayor proporción de infecciones graves y neutropenia, sin beneficios adicionales en comparación con el uso del bloqueador del TNF solo en pacientes con AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Adalimumab y anakinra.

Insuficiencia cardíaca

Se han informado casos de agudización de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y aparición de ICC con el uso de bloqueadores del TNF.

También se han observado casos de agudización de la ICC con Adalimumab. No se ha estudiado formalmente el uso de Adalimumab en pacientes con ICC; sin embargo, en los ensayos clínicos de otro bloqueador del TNF se observó un porcentaje más alto de reacciones adversas graves relacionadas con la ICC. Se debe tener precaución al usar Adalimumab en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca y se los debe vigilar atentamente.

Autoinmunidad

El tratamiento con Adalimumab puede originar la formación de autoanticuerpos y, en raras ocasiones, el desarrollo de un síndrome similar al lupus. El tratamiento debe interrumpirse si el paciente presenta síntomas que sugieran un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Adalimumab.

Inmunizaciones

En un ensayo clínico controlado con placebo de pacientes con AR, no se detectó ninguna diferencia en la respuesta al anticuerpo antineumocócico entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con Adalimumab cuando la vacuna antineumocócica polisacárido y la vacuna antigripal se administraron en forma concomitante con Adalimumab. Se observaron proporciones similares de pacientes que presentaron niveles de protección de anticuerpos contra la gripe entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con Adalimumab; sin embargo, los títulos en conjunto para los antígenos contra la gripe fueron moderadamente inferiores en pacientes que recibieron Adalimumab.

Se desconoce su importancia clínica. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab, a excepción de vacunas atenuadas. No existe información disponible sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en pacientes que reciben Adalimumab.

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos tengan todas las vacunas al día de acuerdo con las pautas actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab, a excepción de vacunas atenuadas.

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

Se desconoce la seguridad de administrar vacunas con virus vivos o vivos atenuados a bebés que se expusieron a Adalimumab in útero. Antes de vacunar (con virus vivos o vivos atenuados) a bebés expuestos, se deben considerar los riesgos y beneficios.

Uso con abatacept

En ensayos controlados, la administración concurrente de los bloqueadores del TNF y abatacept estuvo asociada a una mayor proporción de infecciones graves en comparación con el uso de un bloqueador del TNF solo; la terapia combinada, comparada con el uso de un bloqueador del TNF solo, no ha demostrado un mayor beneficio clínico en el tratamiento de la AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de abatacept con bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab.

REACCIONES ADVERSAS: Las reacciones adversas más graves que se describen en otras partes del prospecto comprenden:

* Infecciones graves
* Neoplasias malignas

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y quizás no reflejen los índices observados en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes con Adalimumab fueron las reacciones en el lugar de inyección. En los ensayos controlados con placebo, el 20% de los pacientes tratados con Adalimumab presentó reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 14% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección se describieron como leves y generalmente no hubo necesidad de suspender el fármaco.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante la parte doble ciego controlada con placebo de los estudios en pacientes con AR (es decir, Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV) fue del 7% para pacientes que recibían Adalimumab y del 4% para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes por las cuales se suspendió el tratamiento con Adalimumab en estos estudios con AR fueron reacción de exacerbación clínica (0.7%), erupción (0.3%) y neumonía (0.3%).

Infecciones

En las partes controladas de los 39 ensayos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice de infecciones graves fue de 4.3 cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab frente a un índice de 2.9 cada 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control. Las infecciones graves observadas incluyeron neumonía, artritis séptica, infecciones posquirúrgicas y protésicas, erisipela, celulitis, diverticulitis y pielonefritis.

Tuberculosis e infecciones oportunistas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados en pacientes con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV que incluyeron 24,605 pacientes tratados con Adalimumab el índice de tuberculosis activa comunicada fue de 0.20 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.09 cada 100 años-paciente. En un subgrupo de 10,113 pacientes estadounidenses y canadienses tratados con ADALIMUMAB, el índice de TB activa comunicada fue de 0.05 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.07 cada 100 años-paciente. Estos ensayos incluyeron informes de TB miliar, linfática, peritoneal y pulmonar. La mayoría de los casos de TB se presentaron dentro de los primeros ocho meses después de iniciar el tratamiento y pueden reflejar el recrudecimiento de una enfermedad latente. En estos ensayos clínicos globales, también se ha informado de casos de infecciones oportunistas graves con un índice general de 0.05 cada 100 años-paciente. Algunos casos de infecciones oportunistas graves y de TB han sido mortales.

Autoanticuerpos

En los ensayos controlados de artritis reumatoide, el 12% de los pacientes tratados con ADALIMUMAB y el 7% de los pacientes tratados con placebo que no tenían anticuerpos antinucleares (ANA) al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos en la semana 24. Dos pacientes de los 3,046 tratados con ADALIMUMAB presentaron signos clínicos indicativos de aparición de síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la suspensión del tratamiento. Ningún paciente presentó síntomas del sistema nervioso central ni de nefritis lúpica. Se desconoce el efecto del tratamiento a largo plazo con Adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

Se ha informado de reacciones hepáticas graves que incluyen insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben bloqueadores del TNF. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (40 mg SC cada dos semanas) en pacientes con AR, AP y EA con una duración del período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron elevaciones de ALT $\geq$ 3 x LSN en el 3.5% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.5% de los pacientes tratados con el control. Debido a que muchos pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que provocan elevaciones de las enzimas hepáticas (p. ej., AINE, MTX), la relación entre Adalimumab y las elevaciones de las enzimas hepáticas no está clara. En un ensayo controlado de fase 3 de Adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad, se produjeron elevaciones de ALT $\geq$ 3 x LSN en el 4.4% de los pacientes tratados con Adalimumab y el 1.5% de los tratados con el control (ALT más comúnmente que AST); las elevaciones observadas en los análisis de las enzimas hepáticas fueron más frecuentes entre los tratados con la combinación de Adalimumab y MTX que en los tratados con Adalimumab solo. En general, estos aumentos no hicieron necesaria la suspensión del tratamiento con Adalimumab. No se observa ninguna elevación de ALT $\geq$ 3 x LSN en el estudio abierto de Adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 2 a menos de 4 años de edad.

En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg o de 80 mg y 40 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con EC con una duración del período de control de 4 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT $\geq$ 3 x LSN en el 0.9% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 0.9% de los pacientes tratados con el control. En el ensayo de fase 3 de Adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de dos pautas posológicas de

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

mantenimiento basadas en el peso corporal tras un tratamiento de inducción basado en el peso corporal durante 52 semanas de tratamiento como máximo, hubo elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 recibían inmunosupresores concomitantes al inicio; ninguno de estos pacientes suspendió el tratamiento debido a anomalías en los resultados de los análisis de ALT. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes con CU con una duración del período de control de 1 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 1.5% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.0% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (dosis inicial de 80 mg y después 40 mg cada dos semanas) en pacientes con PP con una duración del período de control de 12 a 24 semanas, hubo elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 1.8% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.8% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidos de 40 mg cada semana a partir de la semana 4), en sujetos con HS con una duración del período de control de 12 a 16 semanas, se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 0.3% de los sujetos tratados con Adalimumab y el 0.6 % de los tratados con el control. En ensayos controlados de Adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 y, a partir de la semana 1, 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con uveítis, con exposiciones de 165.4 y 119.8 años-paciente a Adalimumab y al control, respectivamente, se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 2.4% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 2.4% de los que recibieron el control.

Inmunogenicidad

Durante el período de 6 a 12 meses, se realizaron análisis en distintos momentos a los pacientes de los Estudios RA-I, RA-II y RA-III para detectar anticuerpos contra el Adalimumab. Aproximadamente el 5% (58 de 1,062) de los pacientes adultos con AR que recibían Adalimumab presentó anticuerpos de título bajo contra el Adalimumab, que eran neutralizantes in vitro, por lo menos una vez durante el tratamiento. Los pacientes tratados con metotrexato (MTX) concomitante tuvieron un menor índice de formación de anticuerpos que los pacientes tratados con Adalimumab en monoterapia (1% frente al 12%). No se observó una correlación evidente entre la formación de anticuerpos y las reacciones adversas. Con la monoterapia, los pacientes que reciben una dosis cada dos semanas pueden presentar anticuerpos con mayor frecuencia que aquellos que la reciben semanalmente. En los pacientes que recibían la dosis recomendada de 40 mg cada dos semanas en monoterapia, la respuesta ACR 20 fue menor entre los pacientes que presentaban anticuerpos que en aquellos que no los presentaban. Se desconoce la inmunogenicidad de Adalimumab a largo plazo.

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad, se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 16% de los tratados con Adalimumab. En pacientes que recibían MTX concomitante, la incidencia fue del 6% comparado con el 26% en el grupo que recibía monoterapia con Adalimumab. En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg, se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 7% (1 de 15) de los tratados con Adalimumab, y dicho paciente recibía MTX concomitante.

En pacientes con EA, el índice de formación de anticuerpos contra el Adalimumab en pacientes tratados con Adalimumab fue similar al de los pacientes con AR.

En pacientes con AP, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían monoterapia con Adalimumab fue similar al de los pacientes con AR. Sin embargo, en pacientes que recibían MTX concomitante, el índice fue del 7% en comparación con el 1% en pacientes con AR.

En pacientes adultos con EC, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%. En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que recibían Adalimumab, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 32% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 10%.

En pacientes con CU activa de moderada a intensa, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían Adalimumab fue del 5%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 25% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%.

En pacientes con PP, el índice de formación de anticuerpos en la monoterapia con Adalimumab fue del 8%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes con nivele s de Adalimumab sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 40% del total de paciente s estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%. En los pacientes con PP en monoterapia con Adalimumab y que posteriormente abandonaron el tratamiento, el índice de anticuerpos contra el Adalimumab después de la repetición del tratamiento fue similar al índice observado antes de la retirada.

Se determinaron las concentraciones de anticuerpos antiAdalimumab en ensayos clínicos de sujetos afectados por HS de moderada a intensa, mediante dos análisis: un análisis original capaz de detectar anticuerpos en presencia de concentraciones séricas de Adalimumab que habían disminuido a < 2 mcg/ml, y un nuevo análisis capaz de detectar títulos de anticuerpos antiAdalimumab en todos los sujetos (con independencia de la concentración de Adalimumab). Con el ensayo original, el índice de formación de anticuerpos antiAdalimumab en sujetos tratados con Adalimumab fue del 6.5%. Entre los sujetos que suspendieron el tratamiento con Adalimumab por hasta 24 semanas y en los que los niveles séricos de Adalimumab disminuyeron posteriormente a menos de 2 mcg/ml (aproximadamente el 22% del total de sujetos estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 28%. Con el nuevo ensayo de títulos, se detectaron títulos de anticuerpos antiAdalimumab en el 61% de los sujetos con HS tratados con Adalimumab. La presencia de anticuerpos antiAdalimumab estuvo asociada a reducciones de las concentraciones séricas de Adalimumab. En general, el grado de reducción de las concentraciones séricas de Adalimumab es mayor conforme aumentan los títulos de anticuerpos antiAdalimumab.

No se observó una asociación evidente entre la formación de anticuerpos y la seguridad.

En pacientes adultos con uveítis no infecciosa se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 4.8% (12/249) de los tratados con Adalimumab. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes cuyos niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml (aproximadamente el 23% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 21.1%. Mediante un análisis capaz de determinar el título de anticuerpos antiAdalimumab en todos los pacientes, se determinaron los títulos en el 39.8% (99/249) de los pacientes adultos con uveítis no infecciosa tratados con Adalimumab. No se observó ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y los resultados de seguridad o eficacia.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados en los análisis fueron considerados positivos para los anticuerpos contra el Adalimumab o títulos, y dependen mayormente del ensayo. La incidencia observada de la positividad al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo depende mayormente de varios factores, entre ellos, la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra el Adalimumab con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede brindar información equívoca.

Otras reacciones adversas

Estudios clínicos sobre artritis reumatoide

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Adalimumab en 2,468 pacientes, que incluye 2,073 expuestos durante 6 meses, 1,497 expuestos durante un período superior a un año y 1,380 en estudios adecuados y bien controlados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV).

Adalimumab se estudió principalmente en ensayos controlados con placebo y en estudios de seguimiento a largo plazo durante un período de hasta 36 meses. La media de edad de la población era de 54 años, el 77% eran mujeres, el 91% eran blancos y presentaban artritis reumatoide activa de moderada a intensa. La mayoría de los pacientes recibieron 40 mg de Adalimumab cada dos semanas.

La Tabla 1 sintetiza las reacciones comunicadas con un porcentaje de por lo menos el 5% en pacientes tratados con 40 mg de Adalimumab cada dos semanas en comparación con el placebo y con una incidencia mayor que el placebo. En el Estudio RA-III, los tipos y frecuencias de las reacciones adversas durante la extensión abierta del segundo año fueron similares a aquellos observados en la parte doble ciego de un año.

Tabla l. Reacciones adversas informadas por ≥ 5% de los pacientes tratados con Adalimumab durante el período controlado con placebo de los estudios de AR agrupados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III11 y RA-IV).

	Adalimumab 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas	Placebo

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

	(N = 705)	(N= 690)
Reacción adversa (Término preferido)		
Respiratorias		
Infección de las vías respiratorias superiores	17%	13%
Sinusitis	11%	9%
Síndrome gripa	7%	6%
Gastrointestinales		
Náuseas	9%	8%
Dolor abdominal	7%	4%
Análisis de laboratorio *		
Análisis de laboratorio anormal	8%	7%
Hipercolesterolemia	6%	4%
Hiperlipidemia	7%	5%
Hematuria	5%	4%
Incremento de la fosfatasa alcalina	5%	3%
Otras		
Dolor de cabeza	12%	8%
Erupción	12%	6%
Lesión accidental	10%	8%
Reacción en el lugar de la inyección**	8%	1%
Dolor de espalda	6%	4%
Infección en las vías urinarias	8%	5%
Hipertensión	5%	3%
* Las anomalías en los análisis de laboratorio se comunicaron como reacciones adversas en ensayos europeos. **No incluye eritema, picazón, hemorragia, dolor ni hinchazón en el lugar de inyección.		

Reacciones adversas menos comunes en estudios clínicos sobre la artritis reumatoide.

Otras reacciones adversas graves poco frecuentes que no aparecen en las secciones sobre Advertencias y precauciones o Reacciones adversas y que ocurrieron con una incidencia de menos del 5% en los pacientes tratados con Adalimumab en los estudios sobre AR fueron:

Cuerpo completo: Dolor en las extremidades, dolor pélvico, cirugía, dolor torácico.

Aparato cardiovascular: Arritmias, fibrilación auricular, dolor torácico, coronariopatía, paro cardíaco, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio, palpitaciones, derrame pericárdico, pericarditis, síncope, taquicardia.

Aparato digestivo: Colecistitis, colelitiasis, esofagitis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, necrosis hepática, vómitos.

Sistema endocrino: Trastorno paratiroideo.

Sistema hemático y linfático: Agranulocitosis, policitemia.

Trastornos metabólicos y de la nutrición: Deshidratación, cicatrización anormal, cetosis, paraproteinemia, edema periférico.

Aparato locomotor: Artritis, trastorno óseo, fractura ósea (no espontánea), necrosis ósea, trastorno de las articulaciones, calambres musculares, miastenia, artritis piógena, sinovitis, trastornos de los tendones.

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

Neoplasia: Adenoma. Sistema nervioso: Confusión, parestesias, hematoma subdural, temblores.

Aparato respiratorio: Asma, broncoespasmo, disnea, disminución de la función pulmonar, derrame pleural.

Sentidos especiales: Cataratas.

Trombosis: Trombosis en la pierna.

Aparato genitourinario: Cistitis, cálculo renal, trastorno menstrual.

Estudios clínicos sobre la artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes tratados con Adalimumab en los ensayos sobre artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (Estudios ITA-I y JIA-II) fueron similares en cuanto a tipo y frecuencia a las observadas en pacientes adultos.

En los párrafos siguientes se describen los resultados y diferencias importantes con respecto a los adultos.
En el Estudio JIA-I, Adalimumab se estudió en 171 pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad. Las reacciones adversas graves comunicadas en el estudio incluyeron neutropenia, faringitis estreptocócica, aumento de las aminotransferasas, herpes zóster, miositis, metrorragia y apendicitis. Se observaron infecciones graves en el 4% de los pacientes en el período de aproximadamente 2 años desde el inicio del tratamiento con Adalimumab, que incluyeron casos de herpes simple, neumonía, infección de las vías urinarias, faringitis y herpes zóster.

En el Estudio JIA-I, el 45% de los pacientes presentó una infección mientras recibía Adalimumab con o sin MTX concomitante en las primeras 16 semanas de tratamiento. Los tipos de infecciones comunicadas en pacientes tratados con Adalimumab fueron generalmente similares a los observados comúnmente en pacientes con AIJ poliarticular que no son tratados con bloqueadores del TNF. Después del inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes que se registraron en esta población de pacientes tratados con Adalimumab fueron dolor en el lugar de inyección y reacción en el lugar de inyección (19% y 16%, respectivamente). Un acontecimiento adverso que se informó con menos frecuencia en pacientes que recibieron Adalimumab fue el granuloma anular, que no hizo necesaria la suspensión del tratamiento con Adalimumab.

En las primeras 48 semanas de tratamiento en el Estudio JIA-I, se observaron reacciones de hipersensibilidad no graves en aproximadamente el 6% de los pacientes que incluyeron principalmente reacciones localizadas de hipersensibilidad alérgica y erupción alérgica.

En el Estudio JIA-I, el 10% de los pacientes tratados con Adalimumab que no tenían anticuerpos anti-ADN bicatenario al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos al cabo de 48 semanas de tratamiento. Ningún paciente presentó signos clínicos de autoinmunidad durante el ensayo clínico.

Aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con Adalimumab presentaron aumentos de creatina fosfocinasa (CPK) de leves a moderados en el Estudio JIA-I. Se observaron aumentos que superaron en 5 veces el límite superior de la normalidad en varios pacientes. Los niveles de CPK disminuyeron o regresaron a los niveles normales en todos los pacientes. La

mayoría de los pacientes pudieron continuar con el tratamiento con Adalimumab sin interrupción.

En el Estudio JIA-II, se evaluó Adalimumab en 32 pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg. El perfil de seguridad de esta población de pacientes fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad.

En el Estudio JIA-II, el 78% de los pacientes presentó una infección durante el tratamiento con Adalimumab. Estas infecciones comprendieron rinofaringitis, bronquitis, infección de las vías respiratorias superiores y otitis media, y en su mayoría fueron de intensidad leve a moderada. En el 9% de los pacientes que recibían Adalimumab en el estudio se observaron infecciones graves como caries dentales, gastroenteritis por rotavirus y varicela.

En el Estudio JIA-II, el 6% de los pacientes presentó reacciones alérgicas no graves como urticaria y erupción intermitentes, que fueron todas de intensidad leve.

Estudios clínicos sobre artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

Adalimumab se ha estudiado en 395 pacientes con artritis psoriásica (AP) en dos ensayos controlados con placebo y en un estudio abierto, y en 393 pacientes con espondilitis anquilosante (EA) en dos estudios controlados con placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con AP y EA tratados con 40 mg de Adalimumab cada dos semanas fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR, Estudios RA-I a IV de Adalimumab.

Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población adulta

Adalimumab se ha estudiado en 1,478 pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) en cuatro estudios controlados con placebo y en dos estudios de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes adultos con EC tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Adalimumab se ha evaluado en 192 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn en un estudio doble ciego (Estudio PCD-1) y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes adultos con enfermedad de Crohn.

Durante las 4 semanas de la fase abierta de inducción del Estudio PCD-1, las reacciones adversas más comunes que se registraron en la población pediátrica tratada con Adalimumab fueron dolor y reacción en el lugar de inyección (6% y 5%, respectivamente).

En el Estudio PCD-1, el 67% en total de los niños presentó una infección durante el tratamiento con Adalimumab, incluidas infecciones de las vías respiratorias superiores y rinofaringitis.

En el Estudio PCD-1, el 5% en total de los niños presentó una infección grave durante el tratamiento con Adalimumab, incluidas infecciones víricas, septicemia relacionada con el dispositivo (catéter), gastroenteritis, gripe H1N1 e histoplasmosis diseminada.

En el Estudio PCD-1, en el 5% de los niños se observaron reacciones alérgicas que fueron todas no graves y primordialmente de naturaleza localizada.

Estudios clínicos sobre colitis ulcerosa

Adalimumab se ha estudiado en 1,010 pacientes con colitis ulcerosa (CU) en dos estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes con CU tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

Estudios clínicos sobre psoriasis en placas

Adalimumab se ha estudiado en 1,696 sujetos con psoriasis en placas (PP) en estudios controlados con placebo y en estudios de extensión abierta. El perfil de seguridad de los sujetos con PP tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en sujetos con AR, con las siguientes excepciones. En las partes controladas con placebo de los ensayos clínicos en sujetos con PP, los sujetos tratados con Adalimumab tuvieron una incidencia mayor de artralgia en comparación con los sujetos tratados con el control (3% frente al 1%).

Estudios clínicos sobre hidradenitis supurativa

Adalimumab se ha estudiado en 727 sujetos con hidradenitis supurativa (HS) en tres estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los sujetos con HS tratados con Adalimumab semanalmente concordó con el perfil de seguridad conocido de Adalimumab.

Se documentó exacerbación de la HS (definida como un aumento $\geq$ 25% desde el inicio en la cantidad de abscesos y nódulos inflamatorios y con un mínimo de 2 lesiones adicionales) en 22 (22%) de los 100 sujetos a quienes se retiró del tratamiento con Adalimumab tras la evaluación del criterio principal de valoración de la eficacia en dos estudios.

Estudios clínicos sobre uveítis

Adalimumab se ha evaluado en 464 pacientes adultos con uveítis (UV) en estudios controlados con placebo y de extensión abierta, y en 90 pacientes pediátricos con uveítis (estudio PUV-1). El perfil de seguridad de los pacientes con UV tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Adalimumab. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de estas reacciones con precisión ni establecer una relación causal entre estas reacciones y la exposición a Adalimumab.

Trastornos gastrointestinales: Diverticulitis, perforaciones del intestino grueso, entre ellas, perforaciones asociadas a diverticulitis y perforaciones apendiculares asociadas a apendicitis, pancreatitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Pirexia.

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática, hepatitis.

Trastornos del sistema inmunitario: Sarcoidosis

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): Carcinoma de las células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).

Trastornos del sistema nervioso: Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.

Trastornos respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar, embolia pulmonar.

Reacciones cutáneas: Síndrome de Stevens Johnson, vasculitis cutánea, eritema multiforme, nueva psoriasis o agudización de la psoriasis (todos los subtipos, entre ellos, pustulosa y palmoplantar), alopecia, reacción cutánea liquenoide.

Trastornos vasculares: Vasculitis sistémica, trombosis venosa profunda.

INTERACCIONES:

Metotrexato

Adalimumab se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibían metotrexato (MTX) concomitante. Si bien el MTX redujo la depuración aparente del Adalimumab, los datos no sugieren la necesidad de ajustar las dosis de Adalimumab ni de MTX.

Productos biológicos

En los estudios clínicos de pacientes con AR, se observó un aumento del riesgo de infecciones graves por la combinación de bloqueadores del TNF con anakinra o abatacept, sin ningún beneficio adicional; por lo tanto, no se recomienda el uso de Adalimumab con abatacept o anakinra en pacientes con AR. También se ha observado un aumento en el índice de infecciones graves en pacientes con AR tratados con rituximab que recibieron un tratamiento posterior con un bloqueador del TNF. No existe información suficiente que permita proporcionar recomendaciones sobre el uso concomitante de Adalimumab y otros productos biológicos para el tratamiento de la AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV. No se recomienda la administración de Adalimumab junto con otros DMARD biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros bloqueadores del TNF debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras posibles interacciones farmacológicas.

Vacunas atenuadas

Evite el uso de vacunas atenuadas junto con Adalimumab.

Sustratos del citocromo P450

La formación de enzimas CYP450 se puede suprimir por el aumento de los niveles de citocinas (p. ej., TNFα, IL-6) durante la inflamación crónica.

Es posible que una molécula que antagoniza la actividad de las citocinas, como el Adalimumab, influya en la formación de las enzimas CYP450.

Al iniciar o suspender el tratamiento con Adalimumab en pacientes que reciben sustratos del CYP450 que tienen un índice terapéutico limitado, se

recomienda vigilar el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del fármaco (p. ej., ciclosporina o teofilina), y se podría ajustar la dosis individual según sea necesario.

DOSIFICACION Y GRUPO ETAREO:

Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP) o espondilitis anquilosante (EA) es de 40 mg administrados cada dos semanas. Se puede continuar usando metotrexato (MTX), otros DMARD no biológicos, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o analgésicos durante el tratamiento con Adalimumab. En el tratamiento de la AR, algunos pacientes que no reciben MTX concomitante pueden obtener beneficios adicionales al incrementar la frecuencia de la dosis de Adalimumab a 40 mg por semana.

Artritis idiopática juvenil o uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes de 2 años de edad y mayores con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular o uveítis pediátrica se basa en el peso, como se muestra a continuación. Se puede continuar usando MTX, glucocorticoides, AINE y/o analgésicos durante el tratamiento con Adalimumab.

Pacientes (de 2 años de edad y mayores)	Dosis
10 kg (22 libras) a < 15 kg (33 libras)	10 mg cada dos semanas (jeringa Prellenada de 10 mg)
15 kg (33 libras) a < 30 kg (66 libras)	20 mg cada dos semanas (jeringa Prellenada de 20 mg)
> 30 kg (66 libras)	40 mg cada dos semanas (jeringa Prellenada de 40 mg)

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con AIJ poliarticular o uveítis pediátrica que tengan menos de 2 años de edad ni en los que pesen menos de 10 kg.

Enfermedad de Crohn en la población adulta

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), inicie una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con Adalimumab. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP) o MTX durante el tratamiento con Adalimumab. El uso de Adalimumab durante más de un año en pacientes con EC no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con enfermedad de Crohn (EC) se basa en el peso corporal, como se muestra a continuación.

Pacientes pediátricos	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

		(día 29)
17 kg (37 libras) a < 40 kg (88 libras)	•80 mg inicialmente el día 1; y •40 mg dos semanas después (día 15)	20 mg cada dos semanas
≥ 40 kg (88 libras)	•160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos); y •80 mg dos semanas después (día 15)	40 mg cada dos semanas

Colitis ulcerosa

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), continúe con una dosis de 40 mg cada dos semanas.

Continúe únicamente con el tratamiento de Adalimumab en pacientes que hayan mostrado indicios de remisión clínica a las ocho semanas (día 57) de tratamiento. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con Adalimumab. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina y 6- mercaptopurina (6-MP) durante el tratamiento con Adalimumab.

Psoriasis en placas o uveítis en adultos

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con psoriasis en placas (PP) o uveítis (UV) es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg cada dos semanas comenzando una semana después de la dosis inicial. El uso de Adalimumab durante más de un año en pacientes con PP crónica de moderada a intensa no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

Hidradenitis supurativa

Adultos

La dosis de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es de 160 mg inicialmente (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Comience a administrar 40 mg por semana dos semanas después (día 29).

Adolescentes

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores con Hidradenitis supurativa (HS) que pesen al menos 30 kg se basa en el peso corporal, como se muestra a continuación.

Peso corporal de pacientes adolescentes (de 12 años de edad y mayores)	Pauta posológica recomendada
30 kg (66 libras) a < 60 kg (132 libras)	•80 mg inicialmente el día 1; y •40 mg el día 8 y dosis posteriores: 40 mg cada dos semanas
≥ 60 kg (132 libras)	•160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos);

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

	•80 mg el día 15; y •40 mg el día 29 y dosis posteriores: 40 mg cada semana

Vigilancia para evaluar la seguridad

Antes de iniciar la administración de Adalimumab y periódicamente durante el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de tuberculosis activa y hacerles la prueba de detección de una posible infección latente.

Consideraciones generales de administración

Adalimumab debe ser usado bajo la guía y supervisión de un médico. Después de una adecuada capacitación en la técnica de inyección subcutánea, un paciente puede autoinyectarse Adalimumab o un cuidador puede inyectar Adalimumab mediante la jeringa prellenada si un médico determina que es adecuado y bajo seguimiento médico, según sea necesario.

Se puede dejar Adalimumab a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 a 30 minutos antes de administrar la inyección. No retire la tapa o cubierta mientras espera a que el producto se ponga a temperatura ambiente. Antes de la administración subcutánea, revise con atención la solución presente en la jeringa prellenada o el vial monodosis para uso hospitalario a fin de descartar la presencia de partículas o cambios de color. El producto no debe utilizarse si se observan partículas o cambios de color. Adalimumab no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar todos los restos de fármaco sin usar que hayan quedado en la jeringa.

NOTA: Indique a los pacientes sensibles al látex que no manipulen el protector de las jeringas precargadas de 40 mg/0.8 ml, ya que podría contener látex de caucho natural.

Indique a los pacientes que utilizan Adalimumab jeringa prellenada que se inyecten la cantidad completa de la jeringa según las indicaciones que se proporcionan en las Instrucciones de uso.

Se deben administrar las inyecciones en el muslo o el abdomen, en lugares separados. Alterne los lugares de inyección y no ponga inyecciones en áreas donde la piel está sensible, magullada, enrojecida o endurecida.

El vial monodosis de Adalimumab para uso hospitalario está destinado a la administración en un entorno hospitalario solamente, como un hospital, un consultorio médico o una clínica. Extraiga la dosis mediante una aguja y jeringa estériles; deberá administrarla un profesional sanitario de inmediato dentro del entorno hospitalario. Administre solamente una dosis por vial. El vial no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar los restos sin usar.

NORMA FARMACOLOGICA: 5.2.0.0.N10 Y 8.1.13.0.N30

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: Los reportes 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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

	informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.
OBSERVACIONES:	El titular y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener durante la vigencia del mismo, las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, en dado caso no se encuentre en éstas, se debe ajustar como mínimo a las especificaciones actualizadas del Fabricante y lo requerido para la forma farmacéutica. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este Instituto durante la vigencia del Registro sanitario. Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas. 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. Las contraindicaciones, precauciones y advertencias, la fecha de vencimiento y número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques. Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas. 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 UTIL:	Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	Almacenar a condición de refrigeración de 2-8°C
EXPEDIENTE No.:	20178300
RADICACIÓN No.:	20201058796

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR como únicos los artes de material de envase y empaque allegados mediante radicado No.2 0201058796 del 13/03/2020 (folios 956 y 965) y radicado No. 20221172148 del 03/08/2022 (Folios 744 - 746), en los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

ARTÍCULO CUARTO: APROBAR El Inserto y el instructivo de uso versión julio 2022 allegado mediante radicado No. 20221172148 del 03/08/2022, (Folios 702-709 y 711-742).

ARTÍCULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se demostró con estudios de estabilidad naturales y acelerados del producto en el material de envase jeringas de vidrio precargadas preesterilizadas de 1 mL de capacidad, con un tapón de goma de butilo elastomérico preesterilizado con, aguja fija de acero inoxidable y protector de aguja, almacenado entre +2 y +8°C de lotes escala comercial soportando 2 años.

El titular adquiere el compromiso de implementar los estudios On-going y tenerlos disponibles cuando se requiera, como evidencia de un programa permanente de aseguramiento de estabilidad, de conformidad con

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

RESOLUCIÓN No. 2024025132 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 y la Ley 1437 de 2011.

lo definido en el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS acogido mediante Resolución No. 3183 de 1995 y la Resolución 3690 de 2016 por la cual se expidió la guía de estabilidad de medicamentos Biológicos.

ARTÍCULO SEXTO: APROBAR el plan gestión de riesgo (PGR) versión 0.2 del producto PAMERA® y fecha de corte 16/06/2022, allegado mediante radicado No. 20221172148 del 03/08/2022 (Folios 72 -251). Deberá informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercializan del producto.

ARTÍCULO SEPTIMO: NOTIFICAR la presente resolución al Doctor Leonardo Luis San Juan, actuando en calidad de representante legal de la sociedad LABORATORIOS BUSSIÉ S.A, de conformidad con lo previsto en el artículo 56 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo y/o el ordenamiento jurídico vigente.

ARTÍCULO OCTAVO: Contra la presente resolución no procede ningún recurso.

ARTÍCULO NOVENO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 30 de Mayo de 2024

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: lleont, Técnico: rninop Revisó: aforeroe

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
Fecha: 2024/05/31 09:30:39 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia