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

RESOLUCIÓN No. 2024045807 DE 7 de Octubre 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 y la Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20211237821 del 10/11/2021, el señor Alexis Barros Yanez, actuando en calidad de representante legal de la sociedad PHARMARIS COLOMBIA S.A.S, solicitó la concesión del Registro Sanitario Nuevo para el producto HULIO® 40 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, a favor de MYLAN S.A.S. con domicilio en FRANCIA, de acuerdo con lo establecido en el artículo 94 del Decreto 2106 de 2019:

- Evaluación Farmacológica, farmacéutica y legal
- Inserto versión marzo de 2022

Que mediante Auto No. 2023011375 del 30/10/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó el cumplimiento de los requerimientos concernientes a aspectos de Farmacológicos, Farmacéuticos y Legales.

Que mediante radicado No. 20241008482 del 17/01/2024, el señor Alexis Barros Yanez, actuando en calidad de representante legal de la sociedad PHARMARIS COLOMBIA S.A.S, allegó respuesta al auto previamente mencionado dentro de los términos legalmente establecidos.

Que mediante radicado No. 20231172738 del 30/06/2023, el señor Alexis Barros Yanez, actuando en calidad de representante legal de la sociedad PHARMARIS COLOMBIA S.A.S, allegó información complementaria para ser tenida en cuenta para su estudio.

Que mediante radicado No. 20241229408 del 06/09/2024, el señor Alexis Barros Yanez, actuando en calidad de representante legal de la sociedad PHARMARIS COLOMBIA S.A.S, allegó información complementaria para ser tenida en cuenta para su estudio.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado inicial No. 20211237821 del 10/11/2021, radicado de respuesta auto No. 20241008482 del 17/01/2024, y los radicados No. 20231172738 del 30/06/2023 y 20241229408 del 06/09/2024, 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 19 de 2024 numeral 3.2.8, recomendó aprobar la Evaluación Farmacológica e inclusión en normas farmacológicas 5.2.0.0.N10.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta 19 de 2024 numeral 3.2.8, recomendó aprobar el PGR versión 3.0 del producto HULIO® 40 mg. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto

Que una vez revisado el Inserto, Información para prescribir e instructivo de uso Versión marzo de 2019 allegado mediante alcance con radicado No. 20231172738 del 30/06/2023, corresponde con la información farmacológica aprobada en el Acta 19 de 2024 numeral 3.2.8, conceptuó aprobar la Evaluación

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

RESOLUCIÓN No. 2024045807 DE 7 de Octubre 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 y la Ley 1437 de 2011.

Farmacológica del producto HULIO® 40 MG SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Que mediante certificado No. 5347 emitido por la Agencia de Medicamentos de Japón se certifica las Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de sustancias activas biotecnológicas (Adalimumab) de KYOWA KIRIN Co., Ltd. Ubicado en Takasaki Plant 100-1 Hagiwara-machi, Takasaki, Gunma, 370 0013, Japón, vigente hasta el 27/02/2024. No obstante, realizada la consulta en la página web oficial de la EUDRA con el objeto de verificar la vigencia de la certificación de BPM del establecimiento KYOWA KIRIN Co., Ltd. Takasaki Plant 100-1 Hagiwara-machi, Takasaki, Gunma, 370 0013, Japón conforme lo estipula el Artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se evidencio que mediante certificado No. 23MHLW9 emitido por la Agencia Sanitaria de Japón se verifica su vigencia hasta el 26/08/2025. Lo anterior, siempre y cuando el certificado de BPM haya sido adjunto al momento de la radicación del trámite con el cumplimiento de los requisitos de apostilla o consularización y legalización con traducción oficial al español de acuerdo al Artículo 251 del Código general del proceso y el mismo haya vencido en la entidad en la espera de ser estudiado.

Que mediante certificado No. 5330 emitido por la Agencia de Medicamentos de Japón se certifica las Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de productos biotecnológicos (Adalimumab) de TERUMO YAMAGUCHI D&D Corporation ubicado en 3-22 Azamurayama, Sayama, Yamaguchi, Yamaguchi, 754-0894, Japón, vigente hasta el 27/02/2024. No obstante, realizada la consulta en la página web oficial de la EUDRA con el objeto de verificar la vigencia de la certificación de BPM del establecimiento TERUMO YAMAGUCHI CORPORATION (razón social actualizada conforme lo informado por usuario) ubicado en 3-22 Azamurayama, Sayama, Yamaguchi, Yamaguchi, 754-0894, Japón conforme lo estipula el Artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se evidencio que mediante certificado No. 23MHLWW0842 emitido por la Agencia Sanitaria de Japón se verifica su vigencia hasta el 27/10/2025. Lo anterior, siempre y cuando el certificado de BPM haya sido adjunto al momento de la radicación del trámite con el cumplimiento de los requisitos de apostilla o consularización y legalización con traducción oficial al español de acuerdo al Artículo 251 del Código general del proceso y el mismo haya vencido en la entidad en la espera de ser estudiado.

Que mediante Resolución No. 2022600608 del 18/10/2022, el INVIMA certificó el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura - BPM de PHAREX S.A con domicilio en la Avenida Calle 12 No. 79 a – 25 Bodegas 8 – 9, Bogotá – Colombia; para el acondicionamiento secundario de medicamentos con principios activos biotecnológicos (Adalimumab) en la forma farmacéutica de solución inyectable, con vigencia hasta el 24/11/2025.

Que mediante Resolución No. 2021010731 del 29/03/2021, el INVIMA certificó el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura - BPM de PHAREX LOGINTER S.A.S con domicilio en el Km 1 Via Siberia – Funza, Zona franca Intexzona Bodega 36, Colombia, para el acondicionamiento secundario de medicamentos con principios activos biotecnológicos (Adalimumab) en la forma farmacéutica de solución inyectable, con vigencia 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 el Km 1 Via Siberia – Funza, Zona franca Intexzona Bodega 36, Colombia, 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 el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca HULIO®, cuyo titular es la sociedad FUJIFILM KYOWA KIRIN BIOLOGICS Co., Ltd, quien autoriza al titular del Registro Sanitario la sociedad BIOSIMILAR COLLABORATIONS IRELAND LIMITED, para que utilice esta marca en el territorio Colombiano, esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta 06/03/2034.

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

RESOLUCIÓN No. 2024045807 DE 7 de Octubre 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 y la Ley 1437 de 2011.

Que mediante radicado No. 20231172738 del 30/06/2023, el interesado informo el cambio del titular solicitado inicialmente a: Biosimilar Collaborations Ireland Limited (Filial de Biocon Biologics Limited), con domicilio en Unit 35/36, Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Dublín – Irlanda, el cual cumple con todos los requisitos legales exigidos.

Que revisada la documentación los estudios de estabilidad (realizados para los lotes fabricados y usando como material de envase Jeringa prellenada plástica de polímero de ciclo olefina) soportan 2 Años de Vida útil, mediante estudios de estabilidad naturales de 24 meses en condiciones de temperatura entre 2°C y 8°C; cumpliendo con lo solicitado en la resolución No. 3690 de 2016, y dado que es lo que soporta con los resultados completos incluyendo los estudios de estabilidad microbiológicos.

Que revisada la documentación los estudios de estabilidad del producto en uso (realizados para los lotes fabricados y usando como material de envase Jeringa prellenada plástica de polímero de ciclo olefina) soportan 40 Horas de Vida útil, mediante estudios de estabilidad naturales de 40 Horas en condiciones de temperaturas de 25°C y 3 Horas de Vida útil, mediante estudios de estabilidad naturales de 3 Horas en condiciones de temperaturas de 40°C; cumpliendo con lo solicitado en la resolución No. 3690 de 2016, y dado que es lo que soporta con los resultados completos incluyendo los estudios de estabilidad microbiológicos.

Que los artes de material de envase y empaque *(*Vial de la Jeringa prellenada y Caja plegadiza*)* allegados mediante alcance con radicado No. 20231172738 del 30/06/2023, cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que a la fecha no se cuenta con la asignación del código IUM asociado a las presentaciones comerciales aprobadas. Por tanto, el interesado adquiere el compromiso de informarlo a este despacho una vez sea asignado, para incluirlo en la base de datos del Instituto.

Que este medicamento fue evaluado mediante el Decreto 1782 del 2014 por la ruta de estudio de Comparabilidad y es un biosimilar de Humira®

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

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: APROBAR LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto HULIO® 40 MG SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, a favor de la sociedad BIOSIMILAR COLLABORATIONS IRELAND LIMITED con domicilio en Dublín – Irlanda, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de Comisión Revisora, en el Acta 19 de 2024 numeral 3.2.8.

ARTÍCULO SEGUNDO:	Conceder REGISTRO SANITARIO al
PRODUCTO:	**HULIO® 40mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN**
REGISTRO SANITARIO No.:	**INVIMA 2024MBT-0000111**
RUTA DE ESTUDIO:	**Comparabilidad**
MODALIDAD:	Importar y vender
TITULAR:	BIOSIMILAR COLLABORATIONS IRELAND LIMITED con domicilio en Unit 35/36, Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Dublín – Irlanda
IMPORTADOR:	PHARMARIS COLOMBIA S.A.S. con domicilio en Autopista Norte # 106-25 Oficina 405, Bogotá D.C.
FABRICANTE SUSTANCIA ACTIVA:	KYOWA KIRIN Co. Ltd. Ubicado en Takasaki Plant 100-1 Hagiwara-machi, Takasaki, Gunma, 370 0013, Japón

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

RESOLUCIÓN No. 2024045807 DE 7 de Octubre 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 y la Ley 1437 de 2011.

FABRICANTE	
PRODUCTO TERMINADO:	TERUMO YAMAGUCHI CORPORATION ubicado en el 3-22 Azamurayama, Sayama, Yamaguchi, Yamaguchi, 754-0894, Japón
ACONDICIONADORES SECUNDARIOS:	PHAREX S.A con domicilio en la Avenida Calle 12 No. 79 a – 25 Bodegas 8 – 9, Bogotá – Colombia PHAREX LOGINTER S.A.S con domicilio en el Km 1 Via Siberia – Funza, Zona franca Intexzona Bodega 36, Colombia
PRINCIPIO ACTIVO:	Cada Jeringa prellenada contiene: ADALIMUMAB 40mg
CONDICIÓN DE VENTA:	Con formula medica
FORMA FARMACEUTICA:	Solución inyectable
VIA ADMINISTRACIÓN:	Subcutánea
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	Caja con una jeringa prellenada plástica de polímero de ciclo-olefina con tapón de clorobitulo y aguja de acero inoxidable
INDICACIONES:	Artritis reumatoide Hulio en combinación con metrotexato, está indicado para: • El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada. • El tratamiento de la artritis reumatoide grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato. Hulio se puede administrar como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea apropiado. Se ha demostrado que el adalimumab reduce la tasa de progresión del daño articular medido por rayos X y mejora la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato. Artritis reumatoide juvenil idiopática Artritis idiopática juvenil poliarticular Hulio en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en pacientes a partir de los 2 años que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Hulio puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado. No se ha estudiado adalimumab en pacientes menores de 2 años. Artritis relacionada con entesitis Hulio está indicado para el tratamiento de la artritis activa relacionada con la entesitis en pacientes a partir de los 6 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a la terapia convencional. Espondiloartritis axial Espondilitis anquilosante (EA) Hulio está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA Hulio está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial severa sin evidencia radiográfica de EA pero con signos objetivos de inflamación por PCR elevada y / o MRI, que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

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 y la Ley 1437 de 2011.

Artritis psoriásica
Hulio está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada. Se ha demostrado que adalimumab reduce la velocidad de progresión del daño articular periférico medido por rayos X en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad y mejora la función física.
Soriasis
Hulio está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica.
Psoriasis en placa pediátrica
Hulio está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica grave en niños y adolescentes a partir de los 4 años que han tenido una respuesta inadecuada o son candidatos inapropiados a la terapia tópica y fototerapias.
Hidradenitis supurativa (HS)
Hulio está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de los 12 años con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de la HS.
Enfermedad de Crohn
Hulio está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y / o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o tengan contraindicaciones médicas para tales terapias.
Enfermedad de Crohn pediátrica
Hulio está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (desde los 6 años de edad) que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluida la terapia de nutrición primaria y un corticosteroide y / o un inmunomodulador, o que son intolerantes a o tiene contraindicaciones para tales terapias.
Colitis ulcerosa
Hulio está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluido corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas. para tales terapias.
Uveítis
Hulio está indicado para el tratamiento de la panuveítis no infecciosa intermedia, posterior y de la panuveítis en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a los corticosteroides, en pacientes que necesitan ahorro de corticosteroides o en quienes el tratamiento con corticosteroides es inapropiado.
Uveítis pediátrica
Hulio está indicado para el tratamiento de la uveítis anterior crónica no infecciosa pediátrica en pacientes a partir de los 2 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o que sean intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional sea inapropiada.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas.

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 y la Ley 1437 de 2011.

Insuficiencia cardíaca moderada a grave (clase III / IV de la NYHA).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Infecciones

Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF son más susceptibles de padecer infecciones graves. La función pulmonar alterada puede incrementar el riesgo de desarrollar infecciones. Los pacientes deben ser, por lo tanto, estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Hulio. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, la monitorización se debe continuar durante este periodo.

El tratamiento con Hulio no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se deben considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con Hulio en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis (ver Otras infecciones oportunistas).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Hulio deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Hulio debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Hulio en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, incluyendo sepsis, de origen bacteriano, micobacteriano, fúngicas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas como listeriosis, legionelosis y pneumocistis en pacientes en tratamiento con adalimumab.

Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han notificado casos de hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a estas infecciones.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis, incluyendo reactivación y tuberculosis de nueva aparición, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Las notificaciones incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, es decir, diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Hulio, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una valoración médica detallada del paciente con antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deberán realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización y resultados de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

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 y la Ley 1437 de 2011.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Hulio.

En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento debe ser cuidadosamente considerado.

Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica tuberculosis latente, se debe iniciar el tratamiento con una profilaxis anti- tuberculosa antes de comenzar el tratamiento con Hulio y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con Hulio en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos a pesar de un resultado negativo en la prueba para la tuberculosis y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se haya podido confirmar el curso adecuado del tratamiento.

A pesar de la profilaxis para la tuberculosis, se han producido casos de reactivación de la misma en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con adalimumab.

Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej., tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con Hulio.

Otras infecciones oportunistas.

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Estas infecciones no se han identificado de forma sistemática en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF, lo que ha originado retrasos en el tratamiento apropiado, en ocasiones con consecuencias mortales.

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección fúngica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concomitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Hulio. El diagnóstico y la administración de tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia previa en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de hepatitis B.

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal.

Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Hulio. Para aquellos pacientes con análisis positivo para infección de hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B.

Se monitorizarán estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Hulio.

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 y la Ley 1437 de 2011.

No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF.

En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Hulio e iniciar un tratamiento anti-viral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Hulio en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con Hulio. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Hulio y de forma regular durante el mismo se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos.

Las reacciones alérgicas no graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de adalimumab. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Hulio e iniciar el tratamiento apropiado.

Inmunosupresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no se observó evidencia de descenso de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o cambio en el recuento de células efectoras T, B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades neoplásicas malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara.

REACCIONES ADVERSAS: Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotales controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis.

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 y la Ley 1437 de 2011.

Los datos están basados en ensayos pivotales controlados que abarcaron 6.089 pacientes tratados con adalimumab y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado. La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotales fue 5,9% para los pacientes tratados con adalimumab y 5,4% para el grupo control.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.

Se han notificado reacciones adversas graves con adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan al sistema inmunitario, y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

Se han notificado también en asociación con el uso de adalimumab infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens- Johnson.

Población pediátrica

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos.

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad de los pacientes con hidradenitis supurativa en tratamiento semanal con adalimumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis en tratamiento con adalimumab en semanas alternas fue consistente con el perfil seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotales en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2% de los pacientes tratados con placebo o control activo.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotales en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se

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

incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidiomicosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis).

La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.

No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes al año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis crónica en placas. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes al año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3% de los pacientes del grupo control.

La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT ≥ 3 SLN en los ensayos de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática 4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9% de los pacientes del grupo control.

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

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 y la Ley 1437 de 2011.

	Tratamiento concomitante con azatioprina / 6- mercaptopurina En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de adalimumab y azatioprina/6- mercaptopurina comparado con adalimumab solo. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.
INTERACCIONES:	Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia como con metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso como monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab. La administración conjunta de Hulio y anakinra no está recomendada. La administración conjunta de Hulio y abatacept no está recomendada.
DOSIFICACION Y GRUPO ETAREO:	Población pediátrica y adultos, la dosificación dependerá del tratamiento a seguir (presentación comercial 40 mg)
NORMA FARMACOLOGICA:	5.2.0.0.N10
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 informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.
OBSERVACIONES:	Las contraindicaciones, advertencias, la fecha de vencimiento y número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques. El titular y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener durante la vigencia de este 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.
VIDA UTIL:	Veinticuatro 24 meses a partir de la fecha de fabricación

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

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

RESOLUCIÓN No. 2024045807 DE 7 de Octubre 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 y la Ley 1437 de 2011.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Almacenar a temperaturas entre 2°C y 8°C.
Vida útil producto en uso: 40 horas a 25°C y 3 Horas a 40°C
EXPEDIENTE No.: 20215451
RADICACIÓN No.: 20211237821

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR como únicos los artes de material de envase y empaque allegados mediante radicado No. 20231172738 del 30/06/2023, los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

ARTÍCULO CUARTO: APROBAR El inserto, Información para prescribir (IPP), e Instructivo de uso versión marzo de 2019, allegado mediante radicado No. 20231172738 del 30/06/2023.

ARTÍCULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se demostró con estudios de estabilidad naturales del producto en el material de envase jeringa prellenada plástica almacenado a Temperaturas entre 2°C y 8°C soportando 24 meses. 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 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 3.0, allegado mediante radicado No. 20211237821 del 10/11/2021, Deberá informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercializan del producto

ARTÍCULO SEPTIMO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal y/o Apoderado del titular del registro sanitario, del contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse dentro de los DIEZ (10) días siguientes a su notificación, contados a partir del día siguiente a la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011.

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 7 de Octubre de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

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

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
Fecha: 2024/10/07 12:26:29 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia