

Remsima[®] ▼

Infliximab

Informations importantes de sécurité sur l'infliximab destinées aux professionnels de santé

Ce document est destiné à l'usage des professionnels de santé, et s'inscrit dans le cadre d'un plan de gestion de risques (PGR).

L'infliximab peut être associé à des effets indésirables graves pouvant menacer le pronostic vital et qui doivent être prévenus ou identifiés et traités dès que possible.

Cette brochure comprend des détails sur le risque d'effets indésirables susceptibles de menacer le pronostic vital, dont la tuberculose (TB) et d'autres infections graves. Ces risques sont communs à toutes les indications de l'AMM de Remsima.

Une fiche de présélection patient apportant des directives pour un dépistage et une sélection correcte des patients est distribuée avec cette brochure.

TRAÇABILITÉ

Remsima est un médicament biologique. Afin d'assurer sa traçabilité, il est important d'enregistrer le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré au patient. En cas d'effet indésirable, inclure le numéro de lot et le nom de spécialité du produit administré dans le rapport.

Les informations contenues dans cette brochure ne remplacent pas les informations de prescription complètes se trouvant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, qui doit être lu et compris avant de prescrire l'infliximab.

Ces documents d'aide ainsi que des informations supplémentaires peuvent être obtenus auprès du représentant local : BIOGARAN - Tél : 0800 970 109.

▼ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté.**

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr ou dans le Dictionnaire Vidal®).



INFORMATIONS IMPORTANTES DE SÉCURITÉ SUR L'INFLIXIMAB DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

Cette brochure s'inscrit dans le cadre d'un plan de gestion de risque (PGR) et est destinée à l'usage des professionnels de santé : **L'infliximab peut être associé à des effets indésirables graves pouvant menacer le pronostic vital et qui doivent être prévenus ou identifiés et traités dès que possible.**

Cette brochure comprend des détails sur le risque d'effets indésirables susceptibles de menacer le pronostic vital, dont la tuberculose (TB) et d'autres infections graves. Ces risques sont communs à toutes les indications de l'AMM de REMSIMA.

Une fiche de présélection du patient apportant des directives pour un dépistage et une sélection correcte des patients est distribuée avec cette brochure.

TRAÇABILITÉ

REMSIMA est un médicament biologique : il s'agit d'un biosimilaire de Remicade qui est le médicament de référence. Afin d'assurer sa traçabilité, il est important d'enregistrer le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré au patient.

En cas d'effet indésirable, inclure le numéro de lot et le nom de spécialité du produit administré dans la déclaration de pharmacovigilance.

Les informations contenues dans cette brochure ne remplacent pas les informations de prescription complètes se trouvant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, et qui doit être lu et compris avant de prescrire l'infliximab.

Ces documents d'aide ainsi que des informations supplémentaires peuvent être obtenus auprès du représentant local :
BIOGARAN - Tél : 0800 970 109.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr ou dans le Dictionnaire Vidal®).

TUBERCULOSE

- L'infliximab est contre-indiqué chez les patients atteints de tuberculose.
- Avant de commencer le traitement, une tuberculose active ou latente doit être recherchée chez les patients. La présélection du patient doit comprendre des tests appropriés (par exemple intradermoréaction à la tuberculine, radiographies pulmonaires ou test de libération d'interféron gamma) et un historique médical détaillé.
- Il est recommandé d'enregistrer la réalisation de ces tests dans la carte de signalement du patient et dans la fiche de dépistage du patient.
- Si la présélection du patient révèle une TB active, le traitement par l'infliximab ne doit pas être instauré.
- Si la présélection du patient révèle une TB latente, un traitement anti-tuberculeux doit être instauré avant l'instauration de l'infliximab. L'utilisation d'un traitement anti-tuberculeux doit également être envisagée chez les patients ayant des antécédents de TB active ou latente, et chez qui un traitement adéquat ne peut être confirmé.
- Les patients doivent être surveillés à la recherche d'une TB pendant et après un traitement par l'infliximab. L'élimination de l'infliximab pouvant prendre jusqu'à 6 mois, la surveillance doit être poursuivie pendant toute cette période.
- Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter leur médecin s'ils développent des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, sueurs nocturnes, toux persistante, amaigrissement /perte de poids, fébricule) pendant ou après le traitement.

AUTRES INFECTIONS GRAVES (Y COMPRIS SEPSIS ET INFECTIONS OPPORTUNISTES)

- L'infliximab est contre-indiqué chez les patients atteints d'une infection sévère (par exemple sepsis, abcès) ou infection opportuniste (par exemple pneumocystose, candidose, listériose et aspergillose).
- Le traitement par un anti-TNF (dont l'infliximab) augmente le risque pour le patient de développer des infections graves. Certaines de ces infections ont entraîné une hospitalisation et parfois le décès.
- Il convient d'être prudent s'il est envisagé de prescrire l'infliximab chez les patients souffrant d'infection chronique ou ayant des antécédents d'infection récurrente. Les patients doivent être informés sur les facteurs de risque potentiels d'infection et sur la façon de les éviter (s'il y a lieu).
- Les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'infections avant, pendant et après le traitement par l'infliximab.
- L'élimination de l'infliximab pouvant prendre jusqu'à 6 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période.
- Si les patients développent une maladie systémique grave, une infection fongique invasive (par exemple aspergillose, candidose, pneumocystose, histoplasme, coccidioïdomycose ou blastomycose) doit être suspectée. Ces infections peuvent être disséminées plutôt que localisées, et les recherches d'antigènes et d'anticorps peuvent être négatives chez certains patients atteints d'une infection active.
- L'administration d'infliximab doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis. Un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être instauré jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

RÉACTION GRAVE LIÉE À LA PERFUSION

- L'infliximab a été associé à des réactions aiguës liées à la perfusion (y compris des chocs anaphylactiques) et à des réactions d'hypersensibilité retardée (voir ci-dessous). Des réactions aiguës liées à la perfusion peuvent se produire pendant, ou quelques heures après la perfusion. Les patients peuvent être préalablement traités avec des antihistaminiques, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol pour prévenir les effets légers et transitoires.
- Des anticorps anti-infliximab ont été associés à une fréquence accrue des réactions liées à la perfusion. L'administration concomitante d'immunomodulateurs est associée à une incidence moindre de formation d'anticorps et à une diminution de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Cet effet est plus intense chez les patients traités par intermittence que chez ceux recevant un traitement d'entretien.
- Des données limitées chez les patients atteints de psoriasis indiquent que le risque de réactions liées à la perfusion (notamment les réactions graves) est supérieur après une réadministration comparé à un traitement d'entretien.
- La survenue de symptômes anaphylactiques et anaphylactoïdes doit être soigneusement surveillée. Les réactions à la perfusion peuvent être à type de dyspnée, d'urticaire, d'œdème facial et d'hypotension artérielle.
- Tous les patients recevant REMSIMA doivent être maintenus en observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion afin de détecter toute réaction aiguë liée à la perfusion.
- La perfusion d'infliximab doit être arrêtée immédiatement si une réaction aiguë se produit au cours de la perfusion. Du matériel d'urgence (adrénaline, corticostéroïdes, et dispositif de ventilation assistée) doit être disponible.
- En cas de survenue d'une réaction à la perfusion en association avec une perfusion de plus courte durée, une vitesse de perfusion plus lente peut être envisagée pour les perfusions ultérieures (si le traitement doit être poursuivi).

MALADIE SÉRIQUE (RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE)

- L'infliximab est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab.
- Les données existantes suggèrent un risque accru d'hypersensibilité retardée avec l'allongement de l'intervalle séparant les perfusions d'infliximab. Les patients à nouveau traités après une longue période d'arrêt doivent être étroitement surveillés pour déceler les signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité retardée.
- Les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité retardée peuvent être : des myalgies et/ou des arthralgies avec fièvre et/ou éruption, prurit, œdème de la face, des mains ou des lèvres, une dysphagie, une urticaire, des douleurs pharyngées et des céphalées.
- Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement leur médecin en cas de survenue d'effets indésirables retardés.
- S'il se produit une réaction grave, un traitement symptomatique doit être administré aux patients. Les perfusions ultérieures d'infliximab ne doivent pas être administrées.

TUMEURS MALIGNES ET TROUBLES LYMPHOPROLIFÉRATIFS

Tumeurs malignes

- Rechercher les antécédents de tumeurs malignes (du patient et/ou de sa famille).
- Des mélanomes, des carcinomes à cellules de Merkel et depuis la commercialisation, de rares cas de lymphomes T hépatospléniques, ont été observés chez les patients traités par des agents anti-TNF, dont l'infliximab.
- Des précautions doivent aussi être prises chez les patients atteints de psoriasis et ayant des antécédents médicaux de thérapie immunosuppressive soutenue ou de traitement prolongé par PUVAthérapie.
- Des examens périodiques de la peau sont recommandés, en particulier pour les patients qui ont des facteurs de risque de cancer cutané.
- Un dépistage périodique du cancer du col de l'utérus est recommandé chez les femmes, dont celles de plus de 60 ans. Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque élevé de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients atteints d'une rectocolite hémorragique de longue date ou d'une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être examinés régulièrement pour dépistage d'une dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales.

Leucémie et lymphome (à l'exclusion du lymphome hépatosplénique à cellules T)

- Un risque de développement de lymphomes et d'autres cancers ne peut être exclu chez les patients traités par des anti-TNF. Depuis leur commercialisation, des cas de leucémies ont été rapportés chez les patients traités par des anti-TNF. Les patients prenant de l'infliximab peuvent être exposés à un risque accru de développement d'un lymphome ou d'autres cancers. Il existe un risque accru de développer un lymphome et une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire.
- Il convient d'être prudent lorsqu'on envisage un traitement par l'infliximab chez des patients ayant des antécédents de cancer ou la poursuite du traitement chez les patients développant un cancer.
- Les patients exposés à un risque accru doivent être étroitement surveillés. En cas d'apparition d'un cancer, l'arrêt de l'infliximab doit être envisagé.

Lymphomes T hépatospléniques

- Le risque de survenue d'un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par un agent anti-TNF ne peut être exclu.
- Le risque éventuel de l'association de l'azathioprine (AZA) ou de la 6-mercaptopurine (6-MP) avec l'infliximab doit être soigneusement envisagé chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique (en particulier les adolescents ou les jeunes adultes de sexe masculin).
- Les patients présentant un risque accru doivent être étroitement surveillés. En cas de d'apparition d'un lymphome T hépatosplénique, l'arrêt de l'infliximab doit être envisagé.

Cancer du col de l'utérus

- Les femmes prenant du Remsima pourraient présenter un risque accru de développer un cancer du col de l'utérus.
- Les femmes traitées par Remsima qui ne sont pas dépistées régulièrement pour le cancer du col de l'utérus pourraient présenter un risque accru de développer ce cancer.
- Un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus doit se poursuivre chez les femmes traitées par Remsima, y compris celles âgées de plus de 60 ans. Les patientes présentant un risque accru doivent être étroitement surveillées. En cas de développement d'un cancer, l'arrêt de l'infliximab doit être envisagé.

INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE

- **L'infliximab est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque modérée ou sévère [classe III/IV de la New York Heart Association (NYHA)].**
- Au cours de la surveillance post-commercialisation, des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients sous infliximab, avec ou sans facteurs de risque identifiables. Des rares cas de nouvelle survenue d'insuffisance cardiaque chez des patients sans antécédent cardiovasculaire ont également été rapportés au cours de cette surveillance post-commercialisation. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans.
- L'infliximab doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA) et les patients doivent être étroitement surveillés.
- L'infliximab doit être interrompu en cas de survenue ou d'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque. Les patients doivent recevoir un traitement conforme aux standards médicaux actuels.

MALADIES DÉMYÉLINISANTES

- L'utilisation d'agents anti-TNF a été associée à des cas de nouvelle poussée, d'aggravation et/ou de preuve radiographique d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central (y compris la sclérose en plaques) et d'atteintes démyélinisantes périphériques (y compris le syndrome de Guillain-Barré).
- Chez les patients présentant des antécédents ou des manifestations récentes d'atteintes démyélinisantes, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par anti-TNF doit être soigneusement évalué avant d'instaurer un traitement.
- Les patients doivent passer des examens cliniques régulièrement, notamment en vue d'obtenir des données anamnestiques évoquant des signes et symptômes d'atteinte du système nerveux central.
- L'arrêt de l'infliximab devra être envisagé en cas de survenue d'atteintes démyélinisantes. Un traitement symptomatique approprié doit être envisagé.

RÉACTIONS HÉMATOLOGIQUES

- Des pancytopénies, des leucopénies, des neutropénies, et des thrombocytopénies ont été rapportées chez les patients recevant des agents anti-TNF, dont l'infliximab.
- Les patients doivent régulièrement effectuer des analyses sanguines.
- Les patients devront être informés de la nécessité de demander immédiatement un avis médical en cas de survenue de signes et de symptômes évoquant une dyscrasie sanguine (par exemple fièvre persistante, ecchymoses, hémorragie, pâleur).
- L'arrêt du traitement par infliximab doit être envisagé chez les patients présentant des anomalies hématologiques significatives confirmées. Un traitement approprié, comme une transfusion sanguine, doit être envisagé.

SARCOÏDOSE/ RÉACTIONS PSEUDOSARCOÏDOSIQUES

- L'infliximab doit être interrompu si le patient développe des symptômes évocateurs d'une réaction de type sarcoïdosique (bien que rarement observé chez les patients sous infliximab). Un traitement symptomatique approprié doit être administré.
- Il faut surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes suggérant la survenue d'une sarcoïdose/réaction de type sarcoïdosique (habituellement une dyspnée ou une toux ; parfois des éruptions cutanées).

RÉACTIVATION DU VIRUS DE L'HÉPATITE B (HBV)

- Le traitement avec des agents anti-TNF tels qu'infliximab, risque de réactiver le virus de l'hépatite B chez des patients porteurs du virus, ce qui peut, dans certains cas, engager le pronostic vital.
- La recherche d'une infection par HBV doit être effectuée avant d'initier un traitement.
- Il faut surveiller étroitement les patients porteurs de HBV pour déceler les signes ou symptômes évocateurs d'une réactivation tout au long du traitement et plusieurs mois après la fin de celui-ci.
- Chez les patients qui développent une réactivation du HBV, le traitement par l'infliximab doit être interrompu. Un traitement antiviral approprié comportant des mesures de soutien doit être mis en œuvre.

ÉVÉNEMENTS HÉPATOBIILIAIRES

- De très rares cas d'ictères et d'hépatites non infectieuses (dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune) ont été observés depuis la commercialisation de l'infliximab. Des cas isolés d'insuffisance hépatique conduisant à une transplantation du foie ou au décès sont survenus.
- La preuve d'une atteinte hépatique doit être recherchée chez les patients recevant l'infliximab et présentant les symptômes et les signes d'un dysfonctionnement hépatique.
- En règle générale, les patients qui ont présenté une élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) étaient asymptomatiques et les anomalies se sont atténuées ou ont disparu avec la poursuite ou l'arrêt de l'infliximab, ou avec la modification du traitement concomitant.
- Si un ictère et/ou une élévation des ALAT ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale apparaissent, l'infliximab doit être arrêté, et une investigation plus approfondie des signes anormaux doit être menée.

ABCÈS INTESTINAUX ET PÉRI-ANAU (MALADIE DE CROHN)

- Le traitement par infliximab ne doit pas être instauré chez les patients souffrant d'une maladie de Crohn fistulisée avec une fistule aiguë suppurative, avant que tout foyer infectieux (en particulier un abcès) n'ait été éliminé.
- Les patients doivent passer un examen clinique régulièrement, au cours duquel seront recherchés des éléments anamnestiques pouvant évoquer l'existence d'une fistule.
- En cas de survenue d'une telle maladie, l'arrêt du traitement par infliximab devra être envisagé. Il conviendra d'appliquer les procédures chirurgicales appropriées.

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ/SYNDROME LUPIQUE

- Le déficit relatif en TNF α induit par le traitement anti-TNF peut entraîner l'initiation d'un processus auto-immun.
- Les symptômes comprennent fatigue, douleur articulaire ou éruption sur les joues ou les bras qui sont sensibles au soleil.
- Si des symptômes évocateurs d'un syndrome lupique « type lupus » apparaissent chez un patient et si ce patient présente des anticorps anti-ADN double-brin, le traitement par infliximab doit être interrompu. Un traitement symptomatique (par exemple des médicaments anti-inflammatoires, des corticoïdes d'action locale) doit être administré.

POPULATION PÉDIATRIQUE (ENFANTS ET ADOLESCENTS ÂGÉS DE 6 À 17 ANS) : MALADIE DE CROHN ET RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

Tumeur maligne pédiatrique

- Le risque de développer un cancer ne peut être exclu chez les enfants et les adolescents traités par des anti-TNF (y compris l'infliximab). Environ la moitié des cancers déclarés chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes étaient des lymphomes.
- De rares cas de lymphomes T hépatospléniques ont été déclarés avec les anti-TNF, y compris l'infliximab. Une grande majorité de ces cas a été rapportée chez des patients traités par l'infliximab, notamment dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et la plupart ont été rapportés chez des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin qui recevaient l'azathioprine (AZA) ou la 6-mercaptopurine (6-MP) en même temps que, ou immédiatement avant l'infliximab.
- Les patients présentant un risque accru doivent être étroitement surveillés. En cas de développement d'un cancer, il faut envisager l'arrêt de l'infliximab.

Infections

Lors des études cliniques, la proportion de patients présentant des infections était plus importante dans la population pédiatrique que chez les adultes.

Vaccinations

Les données disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants chez les patients traités par l'infliximab sont limitées. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés chez ces patients.

- Il existe un risque d'infection accru dans la population pédiatrique. Il est donc important que cette population soit à jour de ses vaccinations avant de débuter le traitement par l'infliximab.
- Chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab, une issue fatale due à une infection disséminée par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) a été rapportée suite à l'administration du vaccin BCG après la naissance.
- L'administration de vaccins vivants à des enfants ayant pu être exposés à l'infliximab au cours de la grossesse doit se faire avec prudence. Un délai d'attente d'au moins six mois après la naissance est recommandé avant l'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab.
- Des cas d'agranulocytose ont également été rapportés chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab. Si une mère a reçu Remsima pendant sa grossesse, elle doit en informer son pédiatre et tout autre professionnel de santé.

VOUS TROUVEREZ CI-JOINT :

- 5 fiches de pré-sélection Patient
- 5 enveloppes à remettre à vos patients traités par Remsima®
comprenant chacune :
 - 1 carte de signalement patient
 - 1 calendrier de perfusions

INFORMATION A FOURNIR AU PATIENT :

Les risques identifiés précités doivent faire l'objet d'un entretien avec le patient recevant Remsima.
Les documents qui suivent sont à utiliser comme support à l'occasion de cette discussion.

Lors de l'instauration du traitement par Remsima, vous devez remettre au patient :

- La carte de signalement patient
- Le calendrier de perfusions.

Carte de
Signalement
Patient

Remsima®
Infliximab

Montrez cette carte
à tous les médecins
impliqués dans votre
traitement.

Carte de signalement patient

Les informations figurant sur la carte de signalement patient doivent faire l'objet d'une discussion avec le patient ou son entourage, afin de s'assurer qu'elles sont bien comprises.

- Encourager le patient à informer son médecin immédiatement de tout signe d'infection ou problème cardiaque, que ce soit avant ou pendant le traitement.
- Informer le patient de l'importance de l'enregistrement du nom de marque et du numéro de lot de chaque perfusion.

À remettre au patient avant l'instauration du traitement
en complément de la carte de signalement patient.

Remsima®
Infliximab

Calendrier de perfusion

Il est important que vous et votre médecin notiez
le nom et le numéro de lot de votre médicament.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.
www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

HEALTHCARE
CELLTRION
A Ray of Excellence

BIOGARAN
BIOSIMILAIRES

Calendrier de perfusion

- Comporte un espace pour l'enregistrement du nom de marque et du numéro de lot de chaque perfusion.



Avec Ecofolio
tous les papiers
se recyclent.

HEALTHCARE
CELLTRION
A Ray of Excellence

BIOGARAN
BIOSIMILAIRES