

**ANNEXE I**  
**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remicade 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Remicade contient 100 mg d'infliximab, un anticorps monoclonal chimérique IgG1 fabriqué à partir d'une lignée cellulaire recombinante mise en culture par perfusion continue. Après reconstitution chaque ml contient 10 mg d'infliximab.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Polyarthrite rhumatoïde

Remicade, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour :

la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :

- les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée.
- les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs.

Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré (voir rubrique 5.1).

#### Maladie de Crohn

Remicade est indiqué dans :

- le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

#### Spondylarthrite ankylosante

Remicade est indiqué dans :

le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

#### Rhumatisme psoriasique

En association avec le méthotrexate, Remicade est indiqué dans :

le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux DMARDs

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Remicade doit être administré par voie intraveineuse chez l'adulte et n'a pas été étudié chez l'enfant (0-17 ans).

Remicade doit être administré sous la surveillance et le contrôle de spécialistes du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des maladies inflammatoires de l'intestin ou de la spondylarthrite ankylosante. Les patients traités par Remicade devront recevoir la notice ainsi que la carte de signalement.

La durée de perfusion recommandée est de 2 heures. Tous les patients recevant Remicade doivent être maintenus en observation pendant au moins 1-2 heures après la perfusion en raison du risque de réactions aiguës liées à la perfusion. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol, et la vitesse de perfusion peut être ralentie afin de diminuer les risques de réactions liées à la perfusion surtout s'il y a déjà eu des antécédents (voir rubrique 4.4).

Pendant le traitement par Remicade, les autres traitements concomitants tels que les corticoïdes et les immunosuppresseurs devront être optimisés.

#### Polyarthrite rhumatoïde

3 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures suivis par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Remicade doit être administré en association avec le méthotrexate.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 semaines de traitement. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cet intervalle de temps.

#### Maladie de Crohn active, sévère

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures. Les données disponibles ne permettent pas de poursuivre le traitement sous infliximab chez les patients non répondeurs dans les 2 semaines suivant la perfusion initiale.

Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :

- Traitement d'entretien : des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la dose initiale, suivies par des perfusions toutes les 8 semaines ou
- Ré-administration : une perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent (voir « Ré-administration » ci-après et la rubrique 4.4).

#### Maladie de Crohn active fistulisée

Une perfusion initiale de 5 mg/kg d'une durée de 2 heures doit être suivie de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. Si le patient ne répond pas après ces 3 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Chez les patients répondeurs, les stratégies de poursuite du traitement sont :

- Des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg toutes les 8 semaines ou
- Ré-administration si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, suivie par des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (voir « Ré-administration » ci-après et la rubrique 4.4).

Dans la maladie de Crohn, l'expérience de la ré-administration en cas de réapparition des signes et symptômes de la maladie est limitée et les données comparatives sur le rapport bénéfice/risque des stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont insuffisantes.

#### Spondylarthrite ankylosante

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes

les 6 à 8 semaines. Si un patient ne répond pas à la semaine 6 (*i.e.* après 2 doses), aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

#### Rhumatisme psoriasique

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. L'efficacité et la tolérance n'ont été démontrées qu'en association avec le méthotrexate.

#### Ré-administration pour la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde

Si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Remicade peut être ré-administré dans les 16 semaines suivant la dernière perfusion. La ré-administration de Remicade après un intervalle sans traitement de 2 à 4 ans après une précédente perfusion a été associée à une réaction d'hypersensibilité retardée chez un nombre significatif de patients atteints de maladie de Crohn (voir rubrique 4.4, et rubrique 4.8 : « Hypersensibilité retardée »). Après un intervalle sans traitement de > 16 semaines à 2 ans, le risque d'hypersensibilité retardée après ré-administration est inconnu. Par conséquent, la ré-administration après un intervalle sans traitement de plus de 16 semaines peut ne pas être recommandée. Cela s'applique à la fois chez les patients atteints de la maladie de Crohn et chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

#### Ré-administration pour la spondylarthrite ankylosante

La tolérance et l'efficacité de la ré-administration autre que toutes les 6 à 8 semaines ne sont pas établies.

#### Ré-administration pour le rhumatisme psoriasique

La tolérance et l'efficacité de la ré-administration, en dehors du schéma posologique toutes les 8 semaines, ne sont pas établies.

Pour les instructions de préparation et d'administration, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis, abcès, et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Remicade ne doit pas être administré chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab (voir rubrique 4.8), aux autres protéines murines, ou à l'un des excipients.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

#### Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité

L'infliximab a été associé à des réactions aiguës liées à la perfusion, comprenant des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité retardée (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

Des réactions aiguës liées à la perfusion dont des réactions anaphylactiques peuvent survenir au moment (dès les premières secondes) de la perfusion ou au cours des quelques heures suivant le début de la perfusion. Lorsque ces réactions surviennent, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol afin de prévenir la survenue d'effets indésirables légers et transitoires.

Des anticorps anti-infliximab peuvent se développer et ont été associés à une augmentation de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Une faible proportion de ces réactions liées à la perfusion

était de graves réactions allergiques. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une relation entre le développement d'anticorps anti-infliximab et la diminution de la durée de réponse a été également observée. L'administration concomitante d'immunosuppresseurs a été associée à une plus faible incidence des anticorps anti-infliximab et à une réduction de la fréquence des réactions liées à la perfusion. L'effet d'une thérapie concomitante avec les immunosuppresseurs était plus marqué chez les patients traités à la demande que chez les patients sous traitement d'entretien. Les patients qui arrêtent les immunosuppresseurs avant ou pendant le traitement par Remicade ont un risque plus élevé de développer ces anticorps. Les anticorps anti-infliximab ne peuvent pas toujours être détectés par une prise de sang. Si des réactions graves surviennent, un traitement symptomatique doit être donné et Remicade ne doit pas être ré-administré (voir rubrique 4.8. : « Immunogénicité »).

Une réaction d'hypersensibilité retardée a été observée chez un nombre significatif de patients atteints de maladie de Crohn (25 %) qui avaient été de nouveau traités par infliximab après une période de 2 à 4 ans sans traitement par infliximab. Les signes et symptômes comprenaient une myalgie et/ou une arthralgie avec fièvre et/ou rash dans les 12 jours suivant la réintroduction de l'infliximab. Certains patients ont également présenté un prurit, un œdème facial, de la main ou de la lèvre, une dysphagie, une urticaire, la gorge douloureuse et/ou une céphalée. Les patients doivent être informés de la nécessité de demander immédiatement un avis médical en cas de survenue de tout effet indésirable retardé (voir rubrique 4.8 : « Réaction d'hypersensibilité retardée »). Si après une longue période sans traitement par infliximab, des patients sont retraités, ils doivent être étroitement surveillés vis-à-vis des signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité retardée.

### Infections

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections y compris la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par Remicade. L'élimination de l'infliximab pouvant prendre jusqu'à 6 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. Remicade ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection sévère ou un sepsis.

Le facteur alpha de nécrose tumorale ( $TNF_{\alpha}$ ) médie l'inflammation et module les réponses immunitaires à médiation cellulaire. Les données expérimentales montrent que le  $TNF_{\alpha}$  est essentiel pour lutter contre les infections intracellulaires. L'expérience clinique a montré que les défenses de l'hôte contre l'infection sont altérées chez certains patients traités par infliximab. Il doit être souligné que la suppression du  $TNF_{\alpha}$  peut également masquer les symptômes d'une infection, tels que la fièvre.

Des infections opportunistes et d'autres infections telles que sepsis ont été rapportées chez des patients traités par infliximab ; certaines de ces infections ont eu une issue fatale.

Des cas de tuberculose évolutive comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses de localisation extra-pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par Remicade. Certains de ces cas ont eu une issue fatale.

Avant de débiter un traitement par Remicade, une tuberculose active ou latente doit être recherchée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose, d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés (intradermo-réaction et radiographie pulmonaire) devront être réalisés chez tous les patients (sans préjuger d'éventuelles recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de signalement du patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Remicade ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.3).

Si une tuberculose latente est diagnostiquée, un traitement prophylactique antituberculeux doit être débuté avant d'instaurer Remicade, en accord avec les recommandations nationales. Dans ce cas, le rapport bénéfice/risque du traitement par Remicade doit être soigneusement évalué.

Le traitement par Remicade ne doit pas être instauré chez les patients présentant une maladie de Crohn avec une fistule suppurative, avant que tout foyer infectieux, en particulier les abcès, n'ait été éliminé (voir rubrique 4.3).

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (toux persistante, asthénie/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par Remicade.

#### Administration concomitante d'un agent inhibiteur du TNF-alpha et d'anakinra

Des infections sévères ont été observées lors d'essais cliniques au cours desquels l'anakinra et un autre agent anti-TNF $\alpha$ , l'etanercept ont été administrés de façon concomitante, sans bénéfice clinique supplémentaire comparativement à l'etanercept administré seul. En raison de la nature des effets indésirables observés lors de l'association thérapeutique de l'anakinra et de l'etanercept, des toxicités similaires peuvent résulter de l'association entre l'anakinra avec un autre agent anti-TNF $\alpha$ . Par conséquent, l'association de Remicade et de l'anakinra n'est pas recommandée.

#### Vaccinations

Aucune donnée n'est disponible sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants chez les patients ayant reçu un traitement par anti-TNF. Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants en même temps.

#### Processus auto-immuns

La relative déficience du TNF $\alpha$  causée par la thérapie anti-TNF peut provoquer le début d'une maladie auto-immune. Si des symptômes évocateurs d'un lupus se développent chez un patient à la suite du traitement par Remicade et si ce patient présente des anticorps anti-ADN double-brin, un nouveau traitement par Remicade ne doit pas être administré (voir rubrique 4.8 « Anticorps antinucléaires (AAN)/anticorps anti-ADN double-brin (dbADN) »).

#### Atteintes neurologiques

L'infliximab et les autres agents inhibiteurs du TNF $\alpha$  ont été associés à de rares cas de névrites optiques, ainsi que des convulsions, une nouvelle poussée ou une aggravation des symptômes cliniques et/ou des preuves radiographiques d'atteintes démyélinisantes, (y compris sclérose en plaques). Chez les patients présentant des antécédents ou des manifestations récentes d'atteintes démyélinisantes du SNC, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par Remicade doit être soigneusement évalué avant son initiation.

#### Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec les agents anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle. Cependant, l'incidence était rare, et la période de suivi des patients du groupe placebo était plus courte que celle des patients ayant reçu un traitement par anti-TNF. De plus, il existe un risque accru de développer un lymphome chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque. En l'état actuel des connaissances, un risque possible de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes chez les patients traités avec un agent anti-TNF ne peut être écarté.

Aucune étude n'a été conduite sur des patients ayant eu des antécédents de tumeurs malignes ou n'a été poursuivie chez les patients qui les ont développées sous Remicade. Par conséquent, des précautions supplémentaires doivent être prises avant d'envisager le traitement de ces patients par Remicade.

#### Insuffisance cardiaque

Remicade doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Les patients doivent être étroitement surveillés et le traitement par Remicade ne doit pas être continué chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque (voir rubriques 4.3 et 4.8).

### Autres

Le traitement par Remicade n'a pas été étudié chez les enfants de 0-17 ans ayant une polyarthrite rhumatoïde ou une maladie de Crohn. Tant que des données de tolérance et d'efficacité chez l'enfant ne sont pas disponibles, ce traitement doit être évité.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab chez le patient âgé n'ont pas été étudiés. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une maladie rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2).

Les données précliniques sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur les effets de l'infliximab sur la fertilité et les fonctions générales de reproduction (voir rubrique 5.3).

L'expérience en matière de tolérance au cours des interventions chirurgicales chez les patients sous Remicade est limitée. La longue demi-vie de l'infliximab doit être prise en compte lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue. Si un patient nécessite une intervention chirurgicale pendant son traitement par Remicade, il doit être étroitement surveillé vis-à-vis des infections, et des mesures appropriées doivent être prises.

L'expérience en matière de tolérance sur le traitement par Remicade des patients qui ont subi une arthroplastie est limitée.

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients ayant des sténoses intestinales serrées dues à la maladie de Crohn, compte tenu que le rapport bénéfice/risque dans cette population n'a pas été établi.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn, il existe des données qui indiquent que l'utilisation concomitante du méthotrexate ou autres immunosuppresseurs réduit la formation d'anticorps anti-infliximab et augmente les concentrations plasmatiques de l'infliximab. Cependant, les résultats sont incertains en raison des limites des méthodes utilisées pour les analyses sériques de l'infliximab et des anticorps anti-infliximab. Les corticoïdes ne semblent pas affecter les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab d'une façon cliniquement significative. L'association de Remicade et de l'anakinra n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). On ne connaît pas les éventuelles interactions entre l'infliximab et les autres principes actifs.

### **4.6 Grossesse et allaitement**

Pour l'infliximab, aucune donnée clinique sur des grossesses exposées n'est disponible. En raison de son inhibition du  $TNF_{\alpha}$ , l'infliximab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Aucune preuve de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été rapportée lors d'une étude de toxicité sur le développement conduite chez la souris utilisant un anticorps analogue qui inhibe de façon sélective l'activité fonctionnelle du  $TNF_{\alpha}$  de la souris (voir rubrique 5.3).

L'administration d'infliximab n'est pas recommandée pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par Remicade.

On ne sait pas si l'infliximab est excrété dans le lait maternel ou absorbé par voie générale après ingestion. Comme de nombreuses immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par Remicade.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été conduite.

#### 4.8 Effets indésirables

Lors des études cliniques avec infliximab, les effets indésirables du médicament (EIs) ont été observés chez environ 60 % des patients traités par infliximab contre 40 % des patients traités par le placebo. Les effets indésirables listés dans le Tableau 1 sont basés sur l'expérience des études cliniques. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables ont été listés par fréquence en utilisant la classification suivante : fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1.000, < 1/100) ; rare (> 1/10.000, < 1/1.000). Les réactions liées à la perfusion constituaient les EIs les plus fréquents. Les réactions liées à la perfusion (dyspnée, urticaire et céphalée) étaient les causes les plus fréquentes d'arrêt du traitement.

**Tableau 1**  
**Effets indésirables lors des études cliniques**

Infections et infestations Fréquent : Peu fréquent :	Infection virale (e.g. grippe, infections à herpès), Abscesses, cellulite, moniliase, sepsis, infection bactérienne, tuberculose, infection fongique, orgelet
Affections hématologiques et du système lymphatique Peu fréquent :	Anémie, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose, lymphopénie, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire Fréquent : Peu fréquent :	Réactions d'hypersensibilité retardée Syndrome lupique, réactions allergiques du système respiratoire, réactions anaphylactiques
Affections psychiatriques Peu fréquent :	Dépression, confusion, agitation, amnésie, apathie, nervosité, sommolence, insomnie
Affections du système nerveux Fréquent : Peu fréquent : Rare :	Céphalée, vertiges/étourdissement Aggravation de maladies démyélinisantes évoquant la sclérose en plaques Méningite
Affections oculaires Peu fréquent :	Conjonctivite, endophthalmie, kératoconjonctivite, oedème périorbital
Affections cardiaques Peu fréquent : Rare :	Syncope, bradycardie, palpitations, cyanose, arythmie, aggravation d'une insuffisance cardiaque Tachycardie
Affections vasculaires Fréquent : Peu fréquent : Rare :	Bouffées de chaleur Ecchymose/hématome, rougeurs, hypertension, hypotension, pétéchie, thrombophlébite, vasospasme ; ischémie périphérique Insuffisance circulatoire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent : Peu fréquent : Rare :	Infection des voies respiratoires hautes, infection des voies respiratoires basses (e.g. bronchite, pneumonie), dyspnée, sinusite Epistaxis, bronchospasme, pleurésie, œdème pulmonaire Epanchement pleural

Affections gastro-intestinales Fréquent : Peu fréquent : Rares :	Nausée, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie Constipation, reflux gastro-oesophagien, chéilite, diverticulite Perforation intestinale, sténose intestinale, hémorragie gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires Peu fréquent : Rare :	Fonction hépatique anormale, cholécystite Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent : Peu fréquent :	Rash, prurit, urticaire, sudation augmentée, sécheresse cutanée Dermatite fongique/onychomycose, eczéma/séborrhée, éruption bulleuse, furonculose, hyperkératose, rosacée, verrue, pigmentation/coloration anormale de la peau, alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques Peu fréquent :	Myalgie, arthralgie, dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires Peu fréquent :	Infection du tractus urinaire, pyélonéphrite
Affections des organes de reproduction et du sein Peu fréquent :	Vaginite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent : Peu fréquent : Rare :	Fatigue, douleur thoracique, réactions liées à la perfusion, fièvre Réactions au site d'injection, oedème, douleur, frissons/tremblements, mauvaise cicatrisation Lésions granulomateuses
Investigations Fréquent : Peu fréquent :	Transaminases hépatiques élevées Auto-anticorps, anomalies des fractions du complément

**Tableau 2**  
**Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation**  
(fréquent > 1/100, < 1/10 ; peu fréquent > 1/1.000, < 1/100 ; rare > 1/10.000, < 1/1.000 ; très rare < 1/10.000, y compris les événements isolés)

Infections et infestations Rare : Très rare :	Infections opportunistes (telles que tuberculose, mycobactérie atypique, pneumocystose, histoplasmosse, coccidioidomycose, cryptococcose, aspergillose, listériose et candidose) Salmonellose
Affections hématologiques et du système lymphatique Rare : Très rare :	Pancytopenie Anémie hémolytique, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombopénique thrombolytique, agranulocytose
Affections du système immunitaire Peu fréquent : Rare :	Réactions anaphylactiques Choc anaphylactique, maladie sérique, vascularite

Affections du système nerveux Rare : Très rare :	Atteintes démyélinisantes (telles que sclérose en plaques et névrite optique), syndrome de Guillain-Barré, neuropathie, paresthésie, convulsions Myélite transverse
Affections cardiaques Rare : Très rare :	Aggravation d'une insuffisance cardiaque, apparition d'une insuffisance cardiaque Epanchement péricardique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rare :	Pneumopathie interstitielle/fibrose pulmonaire
Affections gastro-intestinales Rare :	Pancréatite
Affections hépatobiliaires Rare : Très rare :	Hépatite Lésions hépatocellulaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Rare :	Vascularite (essentiellement cutanée)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent :	Réactions liées à la perfusion

Réactions liées à la perfusion : Une réaction liée à la perfusion était définie dans les études cliniques comme étant tout événement apparaissant pendant la perfusion ou dans les 1-2 heures suivant la perfusion. Lors des études cliniques, environ 20 % des patients traités par infliximab comparés à environ 10 % des patients traités par placebo ont présenté un effet lié à la perfusion. Environ 3 % des patients ont arrêté leur traitement en raison de réactions liées à la perfusion et tous se sont rétablis avec ou sans traitement médical.

Depuis la commercialisation, des cas de réactions anaphylactoïdes, comprenant œdèmes laryngés/pharyngés et bronchospasmes sévères, et des convulsions ont été associés à l'administration de Remicade.

Hypersensibilité retardée : Lors d'une étude clinique chez 41 patients de nouveau traités avec infliximab après une période de 2 à 4 ans sans traitement par infliximab, 10 patients ont eu des effets indésirables se manifestant 3 à 12 jours après la perfusion. Chez 6 de ces patients, les effets ont été considérés graves. Les signes et symptômes comprenaient myalgie et/ou arthralgie avec fièvre et/ou rash. Certains patients ont présenté également un prurit, un œdème facial, de la main ou de la lèvre, une dysphagie, une urticaire, une gorge douloureuse et/ou une céphalée. Il n'a pas été observé d'effets indésirables retardés similaires dans aucune autre étude clinique incluant un total de 771 patients ayant reçu 4.797 perfusions à des intervalles principalement de 14 semaines ou moins, et compris entre 1 à 55 semaines. Dans les études en cours et les cas rapportés après la commercialisation, ces effets ont été rares et sont survenus dans des intervalles de moins d'1 an.

Lors d'une étude clinique sur une période de 1 an dans laquelle des patients atteints de la maladie de Crohn étaient traités par des perfusions répétées (étude ACCENT I), l'incidence des réactions d'hypersensibilité retardée était de 2,4 %.

Immunogénicité : Les patients qui ont développé des anticorps dirigés contre l'infliximab étaient plus susceptibles (environ 2-3 fois) de développer une réaction liée à la perfusion. Il s'est avéré que l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs a réduit la fréquence des réactions liées à la perfusion.

Lors des études cliniques mettant en jeu des doses uniques et multiples d'infliximab comprises entre 1 à 20 mg/kg, les anticorps dirigés contre l'infliximab ont été détectés chez 140 des 980 (14 %) patients avec traitement immunosuppresseur, et chez 92 des 383 (24 %) patients sans traitement

immunosuppresseur. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant les doses répétées recommandées en association avec le méthotrexate, 6 des 77 (8 %) patients présentaient des anticorps dirigés contre l'infliximab. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont suivi un traitement d'entretien, environ 6-13 % ont développé des anticorps anti-infliximab. L'incidence des anticorps s'est révélée 2-3 fois supérieure chez les patients traités à la demande. En raison des limites méthodologiques, un résultat de dosage négatif n'exclut pas la présence d'anticorps dirigés contre l'infliximab. Certains patients qui développent de grandes quantités d'anticorps dirigés contre l'infliximab présentent des preuves d'efficacité diminuée (voir rubrique 4.4 : « Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité »).

Infections : Lors des études cliniques, 35 % des patients sous infliximab ont été traités pour des infections contre 22 % des patients sous placebo. Des infections graves, telles que des pneumonies, ont été rapportées chez 5 % des patients traités soit par infliximab soit par placebo (voir rubrique 4.4).

Dans les notifications spontanées recueillies depuis la commercialisation, les cas d'infections sont les effets indésirables graves les plus fréquents. Certains cas ont eu une issue fatale. Près de 50 % des décès rapportés étaient associés aux infections. Des cas de tuberculose, parfois fatals, comprenant des tuberculoses miliaries et des tuberculoses de localisation extra-pulmonaire ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs : Lors des études cliniques avec infliximab et lors du suivi à long terme sur 4 ans, soit 8.800 années patient, 8 cas de lymphomes et 43 autres cas de pathologies malignes ont été détectés contre 9 cas de pathologies malignes et 0 lymphome chez les patients traités par le placebo soit 1274 années patient. Le taux global de pathologies malignes chez ces patients était similaire à celui attendu dans la population générale pour un âge, genre et race comparables. D'août 1998 à août 2004, 1367 cas de tumeurs malignes suspectées ont été rapportés par le suivi post-commercialisation, les études cliniques et les observatoires (229 chez des patients atteints de maladie de Crohn, 942 chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et 196 chez des patients traités pour d'autres indications ou des indications inconnues. Parmi ces patients, il y a eu 242 cas de lymphomes. Pendant cette période, l'exposition était estimée à 1.350.000 années patients (voir rubrique 4.4: Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi – « Tumeurs malignes »).

Insuffisance cardiaque : Dans une étude de phase II évaluant Remicade dans l'insuffisance cardiaque congestive (ICC), une mortalité plus élevée due à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque a été constatée chez les patients traités par Remicade, notamment chez ceux traités par la dose la plus élevée de 10 mg/kg (c'est-à-dire deux fois la dose maximale recommandée). Dans cette étude, 150 patients atteints d'ICC de classe III-IV selon NYHA (fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq$  35 %) ont été traités par 3 perfusions de Remicade à 5 mg/kg, 10 mg/kg, ou par du placebo pendant plus de 6 semaines. A la 38<sup>ème</sup> semaine, 9 des 101 patients traités par Remicade (2 à 5 mg/kg et 7 à 10 mg/kg) sont décédés, contre 1 sur 49 dans le groupe placebo.

Au cours de la surveillance post-marketing, des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients sous Remicade, avec ou sans facteurs de risque identifiables. Des cas de survenue d'insuffisance cardiaque chez des patients sans antécédent cardiovasculaire ont également été rapportés au cours de cette surveillance. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans.

Anticorps antinucléaires (AAN)/anticorps anti-ADN double-brin (dbADN) : Lors des études cliniques, environ la moitié des patients traités par infliximab qui étaient AAN négatifs avant le traitement, ont développé des AAN pendant l'étude, contre environ un cinquième des patients traités par placebo. Des anticorps anti-dbADN ont été détectés chez environ 17 % des patients traités par infliximab contre 0 % des patients traités par placebo. A la dernière évaluation, 57 % des patients traités par infliximab sont restés anti-dbADN positifs. Les cas de lupus et de syndromes type lupus restent cependant peu fréquents.

#### **4.9 Surdosage**

Des doses uniques allant jusqu'à 20 mg/kg ont été administrées sans effets toxiques. Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04A A12.

Propriétés pharmacodynamiques : l'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaire du TNF $\alpha$  mais pas à la lymphotoxine  $\alpha$  (TNF $\beta$ ). L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  dans une grande variété de tests biologiques *in vitro*. L'infliximab a prévenu la maladie chez les souris transgéniques qui développent une polyarthrite suite à l'expression de TNF $\alpha$  humain et lorsqu'il est administré après l'apparition de la maladie, il a permis aux articulations lésées de cicatrifier. *In vivo*, l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF $\alpha$  humain, processus qui équivaut à la perte de bioactivité du TNF $\alpha$ .

Des concentrations élevées en TNF $\alpha$  ont été trouvées dans les articulations des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et celles-ci sont corrélées à une activité élevée de la maladie. Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par infliximab diminue l'infiltration de cellules inflammatoires dans les parties inflammatoires de l'articulation ainsi que l'expression des molécules d'adhésion cellulaires, la chimio-attraction et la dégradation tissulaire. Après traitement par infliximab, les patients ont présenté des taux sériques diminués d'interleukine 6 (IL-6) et de protéine C réactive (CRP) par rapport aux valeurs de base. Par ailleurs, il n'y a pas eu de diminution du taux circulant de lymphocytes, ni de la réponse proliférative à une stimulation mitogénique *in vitro* par comparaison aux cellules des patients non traités.

L'examen histologique des biopsies coliques, obtenues avant et 4 semaines après administration d'infliximab, a révélé une importante réduction du TNF $\alpha$  décelable. Le traitement par infliximab des patients atteints de la maladie de Crohn est également accompagné d'une réduction importante du marqueur sérique de l'inflammation généralement élevé, la CRP. Les numérations leucocytaires périphériques totales n'ont été que peu affectées chez les patients traités par infliximab, bien que des modifications par rapport aux valeurs normales des lymphocytes, monocytes et neutrophiles aient été observées. La numération des mononucléaires du sang périphérique (PBMC) des patients traités par infliximab a révélé une réponse proliférative stable aux stimuli par rapport à des patients non traités, et aucune altération importante de la production de cytokines par les mononucléaires (PBMC) n'a été observée à la suite du traitement par infliximab. D'après l'analyse des mononucléaires de la lamina propria obtenue par biopsie de la muqueuse intestinale, le traitement par infliximab entraîne une réduction du nombre de cellules capables d'exprimer le TNF $\alpha$  et l'interféron- $\gamma$ . Des études histologiques complémentaires ont montré que le traitement par infliximab réduisait l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin ainsi que la présence de marqueurs d'inflammation sur ces sites.

#### ***Efficacité clinique***

##### Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité de l'infliximab a été évaluée lors de deux études pivot, multicentriques, randomisées, en double-aveugle : ATTRACT et ASPIRE. Dans les deux études, l'utilisation concomitante de doses stables d'acide folique, de corticoïdes oraux ( $\leq 10$  mg/jour) et/ou de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens était permise.

Les critères d'évaluation principaux étaient la réduction des signes et symptômes évaluée selon ceux de l'American College of Rheumatology (ACR20 dans ATTRACT, landmark ACR-N pour ASPIRE), la prévention de la destruction articulaire et l'amélioration des capacités fonctionnelles. Une réduction des signes et symptômes était définie comme au moins équivalente à une amélioration de 20 % (ACR20) du nombre d'articulations enflées et douloureuses, et de 3 des 5 critères suivants : (1) évaluation globale par le médecin, (2) évaluation globale par le patient, (3) mesure de la capacité fonctionnelle, (4) échelle visuelle analogique de la douleur et (5) vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de la protéine C réactive. L'ACR-N utilise les mêmes critères que l'ACR-20, calculé

en prenant le plus faible pourcentage d'amélioration dans le nombre d'articulations enflées, d'articulations douloureuses et la valeur médiane des 5 composants restants de la réponse ACR. La destruction articulaire (érosion et pincement de l'interligne articulaire) des mains et des pieds était mesurée par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total de Sharp modifié par van der Heijde (0-440). Le Health Assessment Questionnaire (HAQ ; échelle 0-3) était utilisé pour mesurer les variations moyennes des capacités fonctionnelles par rapport aux valeurs initiales.

L'étude ATTRACT a évalué les réponses aux semaines 30, 54 et 102 dans le cadre d'une étude contrôlée versus placebo chez 428 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par méthotrexate. Environ 50 % des patients présentaient une capacité fonctionnelle de classe III. Les patients recevaient soit du placebo, soit 3 mg/kg ou 10 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 4 ou 8 semaines. Tous les patients recevaient des doses stables de méthotrexate (en moyenne 15 mg/semaine) pendant 6 mois avant leur inclusion et étaient maintenus à des doses stables pendant l'étude.

Les résultats à la semaine 54 (ACR20, score total de Sharp modifié par van der Heijde et HAQ) sont présentés dans le Tableau 3. De meilleures réponses cliniques (ACR50 et ACR70) ont été observées dans tous les groupes traités par l'infliximab aux semaines 30 et 54 par rapport au méthotrexate seul.

Une réduction de la vitesse de progression de la destruction articulaire (érosion et pincement de l'interligne articulaire) a été observée dans tous les groupes traités par l'infliximab à la semaine 54 (Tableau 3).

Les effets observés à la semaine 54 ont été maintenus jusqu'à la semaine 102. En raison d'un certain nombre de sorties d'étude, l'importance de la différence des effets observés dans les groupes traités avec l'infliximab par rapport au méthotrexate seul ne peut pas être définie.

### Tableau 3

Effets sur l'ACR20, les lésions articulaires structurelles et les capacités fonctionnelles à la semaine 54, ATTRACT

	Placebo <sup>a</sup>	infliximab <sup>b</sup>				Tous groupes infliximab confondus <sup>b</sup>
		3 mg/kg /8 sem	3 mg/kg /4 sem	10 mg/kg /8 sem	10 mg/kg /4 sem	
Patients avec réponse ACR20/patients évalués (%) <sup>c</sup>	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Score total <sup>d</sup> (score de Sharp modifié par van der Heijde)						
Variations par rapport aux valeurs initiales (Moyenne ± SD <sup>e</sup> )	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Médiane <sup>c</sup> (Intervalle interquartile)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0 ;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Patients sans détérioration/patients évalués (%) <sup>c</sup>	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
Variations de l'HAQ par rapport aux valeurs initiales <sup>e</sup> (patients évalués)	87	86	85	87	81	339
Moyenne ± SD <sup>e</sup>	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a : placebo = Tous les patients présentaient une PR active malgré un traitement avec des doses stables de méthotrexate pendant 6 mois avant leur inclusion et étaient maintenus à des doses stables pendant toute l'étude. L'utilisation concomitante de doses stables de corticoïdes oraux ( $\leq 10$  mg/jour) et/ou de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens était permise, et une supplémentation en acide folique était administrée.

b: toutes doses d'infliximab confondues administrées en association avec le méthotrexate et l'acide folique et pour certains avec des corticoïdes et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens

c:  $p < 0,001$ , pour chaque groupe traité par l'infliximab vs. placebo

d: plus les valeurs sont élevées plus la destruction articulaire est importante.

e: HAQ = Health Assessment Questionnaire ; plus les valeurs sont élevées moins l'invalidité est importante.

L'étude ASPIRE a évalué les réponses à la semaine 54 chez 1.004 patients naïfs au méthotrexate présentant une polyarthrite rhumatoïde dans sa forme débutante (durée de la maladie ≤ 3 ans, durée médiane de 0,6 ans) active (nombre médian d'articulations enflées et douloureuses respectivement de 19 et 31). Tous les patients ont reçu du méthotrexate (optimisé à 20 mg/kg à la semaine 8) et, soit du placebo, soit 3 mg/kg ou 6 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2, et 6 puis toutes les 8 semaines. Les résultats à la semaine 54 sont présentés dans le Tableau 4.

Après 54 semaines de traitement, comparées au méthotrexate seul, toutes les doses d'infliximab + méthotrexate ont conduit à une meilleure amélioration statistiquement significative des signes et symptômes mesurée par la proportion de patients qui ont répondu à l'ACR20, 50 et 70.

Dans ASPIRE, plus de 90% des patients ont eu au moins 2 radiographies interprétables. Le ralentissement du taux de progression des dommages structuraux a été observé aux semaines 30 et 54 dans les groupes de traitement infliximab + méthotrexate, comparé au méthotrexate seul.

#### Tableau 4

Effets sur l'ACRn, les lésions articulaires structurelles et les capacités fonctionnelles à la semaine 54, ASPIRE

	Placebo + MTX	infliximab + MTX		Combiné
		3 mg/kg	6 mg/kg	
Patients randomisés	282	359	363	722
Amélioration de l'ACR en pourcentage				
Moyenne ± SD <sup>a</sup>	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Variations par rapport aux valeurs initiales du score total de Sharp modifié par van der Heijde				
Moyenne ± SD <sup>a</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Médiane	0,43	0,00	0,00	0,00
Amélioration de l'HAQ par rapport aux valeurs initiales, sur toute la période à partir de la semaine 30 à 54 <sup>c</sup>				
Moyenne ± SD <sup>d</sup>	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a : p < 0,001, pour chaque groupe traité par l'infliximab vs. placebo

b : plus les valeurs sont élevées plus la destruction articulaire est importante.

c : HAQ = Health Assessment Questionnaire ; plus les valeurs sont élevées moins l'invalidité est importante.

d : p = 0,030 et < 0,001 pour les groupes de traitement 3 mg/kg et 6 mg/kg respectivement vs. placebo + MTX

#### Maladie de Crohn

##### Traitement d'induction dans la maladie de Crohn active, sévère

L'efficacité d'un traitement par infliximab constitué d'une dose unique a été évaluée chez 108 patients atteints de la maladie de Crohn active (Indice d'Activité de la Maladie de Crohn (CDAI) ≥ 220 ≤ 400) lors d'une étude dose-réponse, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo. Parmi ces 108 patients, 27 avaient été traités à la dose recommandée de 5 mg/kg d'infliximab. Tous les patients n'avaient pas eu de réponse satisfaisante aux traitements conventionnels préalables. Une utilisation concomitante de doses stables de produits conventionnels étant autorisée, 92 % des patients ont continué à prendre ce type de médicaments.

Le principal critère d'évaluation était la proportion de patients ayant montré une réponse clinique, définie comme une diminution du CDAI ≥ 70 points par rapport à la valeur de départ lors de l'évaluation de la semaine 4, et n'ayant pas fait l'objet d'une augmentation de prises médicamenteuses ou d'une chirurgie liée à la maladie de Crohn. Les patients ayant répondu à la semaine 4 ont été suivis jusqu'à la semaine 12. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la proportion de patients en phase de rémission clinique à la semaine 4 (CDAI < 150), et la réponse clinique à terme.

A la semaine 4, après administration d'une dose unique du produit étudié, 22/27 (81 %) patients traités par infliximab à la dose de 5 mg/kg ont montré une réponse clinique, contre 4/25 (16 %) patients sous placebo ( $p < 0,001$ ). De même, à la semaine 4, 13/27 (48 %) patients traités par infliximab présentaient une rémission clinique (CDAI  $< 150$ ) contre 1/25 (4 %) patient sous placebo. Une réponse était observée dans un délai de 2 semaines avec une réponse maximale à 4 semaines. Lors de la dernière visite à 12 semaines, 13/27 (48 %) patients traités par infliximab présentaient toujours une réponse.

#### *Traitement d'entretien dans la maladie de Crohn active, sévère*

L'efficacité de perfusions répétées d'infliximab a été évaluée au cours d'une étude clinique de 1 an. Un total de 573 patients atteints de la maladie de Crohn active (CDAI  $\geq 220 \leq 400$ ) ont reçu une perfusion unique de 5 mg/kg à la semaine 0. Soixante huit de ces patients (12 %) appartenaient à la population définie dans l'indication (voir rubrique 4.1). Trois cent trente cinq patients (58 %) répondant à la perfusion de 5 mg/kg à la semaine 2, ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement : un groupe placebo, un groupe à la dose d'entretien de 5 mg/kg et un groupe à la dose d'entretien de 10 mg/kg, recevant des perfusions répétées aux semaines 2, 6 puis toutes les huit semaines.

A la semaine 30, une proportion significativement plus élevée de patients appartenant aux groupes de traitement par infliximab (42 %) a atteint la rémission clinique, comparée aux patients du groupe placebo (21 %). La durée médiane de perte de réponse était de 46 semaines pour les groupes de traitement par infliximab vs. 19 semaines pour le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'analyse de sous-groupes dans la population définie dans l'indication (voir rubrique 4.1).

Une amélioration des paramètres de qualité de vie a été observée pour les deux scores IBDQ et SF-36 chez les groupes de traitement d'entretien par infliximab comparés au groupe placebo à la semaine 30 ( $p < 0,001$ ).

#### *Traitement d'induction dans la maladie de Crohn active, fistulisée*

L'efficacité a été évaluée lors d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 94 patients présentant une maladie de Crohn fistulisée qui avaient des fistules présentes depuis au moins 3 mois. Trente et un patients ont été traités avec 5 mg/kg d'infliximab. Environ 93 % des patients avaient reçu préalablement un traitement antibiotique ou immunosuppresseur.

L'utilisation concomitante de doses stables de traitements conventionnels étant autorisée, 83 % des patients ont continué à recevoir au moins l'un de ces traitements. Les patients ont reçu trois doses de placebo ou d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. Le suivi des patients s'est poursuivi pendant 26 semaines. Le principal critère d'évaluation était la proportion de patients ayant montré une réponse clinique, définie comme une réduction  $\geq 50\%$  par rapport à la valeur de départ du nombre de fistules s'évacuant sur légère compression sur au moins deux visites consécutives (à 4 semaines d'intervalle), sans augmentation de prise médicamenteuse ou de chirurgie liée à la maladie de Crohn.

Soixante-huit pour cent (21/31) des patients traités par infliximab à la dose de 5 mg/kg ont répondu contre 26 % (8/31) des patients sous placebo ( $p = 0,002$ ). Le délai moyen de survenue de la réponse a été de 2 semaines dans le groupe traité par infliximab. La durée moyenne de la réponse a été de 12 semaines. En outre, la fermeture de toutes les fistules est survenue chez 55 % des patients recevant de l'infliximab, contre 13 % des patients traités par placebo ( $p = 0,001$ ).

#### *Traitement d'entretien dans la maladie de Crohn active, fistulisée*

L'efficacité de perfusions répétées d'infliximab chez les patients atteints de la maladie de Crohn fistulisée a été évaluée au cours d'une étude clinique qui a duré un an. Un total de 306 patients ont reçu 3 doses de 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. A l'inclusion, 87 % des patients avaient des fistules périanales, 14 % des fistules abdominales, 9 % des fistules rectovaginales. Le score CDAI médian était de 180. Cent quatre vingt quinze patients répondeurs après les 3 doses (pour la définition de la réponse, voir la description du critère principal de l'étude mentionnée ci-dessus) ont été randomisés à la semaine 14 pour recevoir soit du placebo, soit 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46. De façon significative, on a observé un délai de perte de réponse

plus long dans le groupe de patients sous traitement d'entretien par infliximab comparé au groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Le délai médian de perte de réponse était  $> 40$  semaines dans le groupe infliximab comparé à 14 semaines pour le groupe placebo. La perte de réponse pour la plupart des patients n'était pas due à une réduction  $< 50\%$  du nombre des fistules avec écoulement, mais à une augmentation de l'un des traitements de la maladie de Crohn. A la semaine 54, le groupe infliximab a montré une meilleure amélioration du score CDAI par rapport à l'inclusion comparé au groupe placebo ( $p = 0,04$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre le placebo et l'infliximab pour ce qui est de la proportion de patients ayant eu toutes leurs fistules maintenues fermées tout au long des 54 semaines, les symptômes tels que proctalgies, abcès et infection du tractus urinaire ou l'apparition de nouvelles fistules développées au cours du traitement.

#### Spondylarthrite ankylosante

L'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été évaluées au cours d'une étude en double-aveugle, contre placebo, initiée par l'investigateur, multicentrique chez 70 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active (activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score  $> 4$ ] et douleur [NRS score  $> 4$ ]). Durant une période de 3 mois en double-aveugle, les patients ont reçu soit 5 mg/kg d'infliximab soit du placebo aux semaines 0, 2, 6 (35 patients dans chaque groupe). A partir de la semaine 12, les patients du groupe placebo ont été transférés vers le groupe de traitement par infliximab et par la suite tous les patients ont reçu 5 mg/kg d'infliximab toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54.

Le traitement par infliximab a conduit à l'amélioration des signes et symptômes, mesurée par BASDAI, avec 57 % des patients traités par infliximab atteignant au moins 50 % de réduction du score de BASDAI par rapport à la valeur initiale (le score moyen initial était de 6,5 pour le groupe infliximab et de 6,3 pour le groupe placebo), contre 9 % des patients sous placebo ( $p < 0,01$ ). L'amélioration a été observée à la semaine 2 et a été maintenue tout au long des 54 semaines. Les fonctions physiques et la qualité de vie (SF-36) ont été améliorées de la même manière. Dans l'étude, l'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients HLA-B27 négatifs ( $n = 7$ ).

#### Rhumatisme psoriasique

L'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été étudiées au cours d'une étude multicentrique, effectuée en double-aveugle et contrôlée contre placebo, chez 104 patients atteints d'un rhumatisme psoriasique polyarticulaire. Au total, 74 patients ont reçu au moins un traitement concomitant par DMARD et, parmi eux, 58 étaient traités par du méthotrexate. Durant la phase de 16 semaines en double-aveugle, les patients ont reçu soit 5 mg/kg d'infliximab soit du placebo aux semaines 0, 2, 6 et 14 (52 patients dans chaque groupe). A partir de la semaine 16, les patients sous placebo ont été transférés dans le groupe de traitement par infliximab et tous les patients ont reçu par la suite 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

Le traitement par infliximab a conduit à une amélioration des signes et symptômes, évalués par les critères ACR, chez 65 % des patients traités par infliximab qui ont répondu à l'ACR 20 à la semaine 16, contre 10 % des patients du groupe placebo ( $p < 0,01$ ). L'amélioration (ACR 20 et 50) a été rapidement observée dès la semaine 2 et a été maintenue jusqu'à la semaine 50 (ACR 20, 50, 70). Des réductions des paramètres caractéristiques de l'activité du rhumatisme psoriasique dans ses manifestations périphériques (comme le nombre d'articulations enflées, le nombre d'articulations douloureuses/sensibles, de dactylites et la présence d'enthésite) ont été observées chez les patients du groupe infliximab.

Les patients du groupe infliximab ont également montré une amélioration des capacités fonctionnelles mesurée par le HAQ (variation moyenne de 0,6 contre 0 dans le groupe placebo entre l'inclusion et la semaine 16).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Des perfusions intraveineuses uniques de 1, 3, 5, 10 ou 20 mg/kg d'infliximab ont produit des augmentations linéaires proportionnelles à la dose de la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) et de l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC). Le volume de distribution à l'état d'équilibre ( $V_d$  médian de 3,0 à 4,1 litres) était indépendant de la dose administrée ce qui indique que l'infliximab est

essentiellement distribué au sein du compartiment vasculaire. Les paramètres pharmacocinétiques n'étaient pas temps-dépendants. Les voies d'élimination de l'infliximab n'ont pas été identifiées. L'infliximab inchangé n'a pas été détecté dans les urines. Aucune différence majeure liée à l'âge ou au poids en terme de clairance ou de volume de distribution n'a été observée chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde. Les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab chez le patient âgé n'ont pas été étudiés. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients avec une maladie hépatique ou rénale.

Aux doses uniques de 3, 5 ou 10 mg/kg, les valeurs médianes de  $C_{max}$  étaient respectivement de 77, 118 et 277 microgrammes/ml. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de ces doses était comprise entre 8 et 9,5 jours. Chez la plupart des patients, l'infliximab pouvait être détecté dans le sérum pendant au moins 8 semaines après la dose recommandée unique de 5 mg/kg pour la maladie de Crohn et la dose d'entretien de 3 mg/kg toutes les 8 semaines pour la polyarthrite rhumatoïde.

L'administration répétée d'infliximab (5 mg/kg à 0, 2 et 6 semaines dans la maladie de Crohn fistulisée, 3 ou 10 mg/kg toutes les 4 ou 8 semaines dans la polyarthrite rhumatoïde) ont conduit à une légère accumulation d'infliximab dans le sérum après la deuxième dose. Aucune autre accumulation cliniquement significative n'a été observée. Chez la plupart des patients atteints de maladie de Crohn fistulisée, l'infliximab était détecté dans le sérum pendant 12 semaines (intervalle 4-28 semaines) après administration du schéma posologique.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

L'infliximab ne réagit pas de façon croisée avec le  $TNF_{\alpha}$  des espèces autres que l'homme et le chimpanzé. Par conséquent, les données de sécurité précliniques standards de l'infliximab sont limitées. Lors d'une étude de toxicité sur le développement conduite chez la souris à l'aide d'un anticorps analogue inhibant sélectivement l'activité fonctionnelle du  $TNF_{\alpha}$  de souris, il n'y avait pas de signe de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Dans une étude sur la fertilité et les fonctions générales de reproduction, le nombre de souris gravides était réduit après l'administration du même anticorps analogue. On ne sait pas si cette observation était due aux effets sur les mâles et/ou sur les femelles. Dans une étude de toxicité à doses répétées conduite pendant 6 mois chez la souris, utilisant le même anticorps analogue anti- $TNF_{\alpha}$  de souris, des dépôts de cristaux ont été observés sur la capsule du cristallin de certains mâles traités. Aucun examen ophtalmologique spécifique n'a été réalisé chez des patients afin d'évaluer la pertinence clinique de ces observations. Des études à long terme pour évaluer le potentiel carcinogène de l'infliximab n'ont pas été effectuées. Les études chez la souris déficiente en  $TNF_{\alpha}$  n'ont démontré aucune augmentation des tumeurs par comparaison à des inducteurs et/ou promoteurs de tumeurs connus.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Saccharose, polysorbate 80, phosphate monosodique, phosphate disodique.

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (25°C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé dès que possible et dans les 3 heures suivant sa reconstitution et dilution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation avant son

utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Remicade se présente sous forme de poudre lyophilisée dans 1 flacon en verre à usage unique (Type I) avec un bouchon en caoutchouc et une capsule aluminium, protégé par un capuchon en plastique. Remicade est disponible en boîte de 1, 2 ou 3 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation**

1. Calculer la dose et le nombre de flacons de Remicade nécessaires. Chaque flacon de Remicade contient 100 mg d'infliximab. Calculer le volume total de solution reconstituée de Remicade nécessaire.
2. Sous conditions aseptiques, reconstituer chaque flacon de Remicade avec 10 ml d'eau pour préparations injectables, à l'aide d'une seringue équipée d'une aiguille de 21 gauge (0,8 mm) ou inférieur. Retirer la capsule protectrice du flacon et essuyer le haut du flacon avec un tampon alcoolisé à 70 %. Introduire l'aiguille de la seringue dans le flacon, au centre du bouchon en caoutchouc et diriger le jet d'eau pour préparations injectables vers la paroi en verre du flacon. Ne pas utiliser le flacon s'il n'est pas sous vide. Mélanger doucement la solution par rotation du flacon afin de dissoudre la poudre lyophilisée. Ne pas agiter de façon prolongée ou trop énergique. NE PAS SECOUER. De la mousse provenant de la solution peut apparaître lors de la reconstitution. Laisser reposer la solution ainsi obtenue pendant 5 minutes. Vérifier que la solution est incolore à faiblement jaune, opalescente. La solution peut contenir quelques particules fines et translucides car l'infliximab est une protéine. Ne pas utiliser en cas de jaunissement ou de présence de particules opaques ou étrangères.
3. Diluer le volume total de solution reconstituée de Remicade jusqu'à 250 ml à l'aide d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Cela peut être fait en retirant du flacon en verre ou de la poche pour perfusion de 250 ml un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) égal au volume de solution reconstituée de Remicade. Ajouter doucement la totalité de la solution reconstituée de Remicade dans le flacon ou la poche pour perfusion de 250 ml. Mélanger doucement.
4. Administrer la solution pour perfusion sur une période d'au moins 2 heures (à une vitesse maximale de 2 ml/min). Utiliser uniquement un set d'administration muni d'un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores 1,2 micromètres ou inférieur). Comme aucun conservateur n'est présent dans la formule, il est recommandé que l'administration de la solution pour perfusion débute dès que possible et dans les 3 heures qui suivent la reconstitution et la dilution. Une fois la reconstitution et la dilution effectuées sous conditions aseptiques, la solution pour perfusion de Remicade peut être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée entre 2°C et 8°C. Ne pas conserver un reste de solution inutilisé en vue d'une réutilisation.
5. Aucune étude de compatibilité biochimique n'a été réalisée afin d'évaluer l'administration concomitante de Remicade et d'autres agents. Ne pas perfuser Remicade en même temps et dans la même tubulure que d'autres agents.
6. Inspecter visuellement les médicaments à usage parentéral avant administration afin de déceler la présence de particules ou un jaunissement. Ne pas utiliser en cas de jaunissement ou de présence de particules opaques visibles ou de particules étrangères.

7. Eliminer tout reste de solution inutilisé.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Centocor B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/99/116/001  
EU/1/99/116/002  
EU/1/99/116/003

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

13 août 1999

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

**B. NOTICE**

## NOTICE

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

En plus de cette notice, vous recevrez également une carte de signalement patient, contenant des informations importantes de tolérance que vous devez connaître avant et pendant le traitement par Remicade.

- Gardez cette notice et la carte de signalement patient. Vous pourriez avoir besoin de les relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Remicade et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Remicade
3. Comment utiliser Remicade
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Remicade
6. Informations supplémentaires

**Remicade 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion**

- La substance active est l'infliximab.
- Les autres composants sont le saccharose, le polysorbate 80, le phosphate monosodique et le phosphate disodique.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Centocor B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

## **1. QU'EST-CE QUE REMICADE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

Remicade est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou le rhumatisme psoriasique, avec pour objectif de réduire l'activité inflammatoire.

La substance active, l'infliximab, est un anticorps monoclonal homme/souris. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines spécifiques.

L'infliximab se lie à une protéine spéciale présente dans l'organisme, appelée le facteur de nécrose tumorale alpha ou  $TNF_{\alpha}$ , et qui est impliquée dans l'inflammation. Des taux élevés de  $TNF_{\alpha}$  sont habituels dans les maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique.

### **Polyarthrite rhumatoïde :**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous présentez une polyarthrite rhumatoïde active, vous recevrez initialement d'autres traitements de fond. Si vous avez reçu d'autres traitements et que vous continuez à avoir des signes et symptômes de votre maladie, Remicade vous sera prescrit en association avec du méthotrexate afin de :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie
- ralentir la destruction de vos articulations
- améliorer vos capacités physiques

**Maladie de Crohn :**

La maladie de Crohn est une affection inflammatoire de l'intestin. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, vous recevrez initialement d'autres traitements de fond. Si vous continuez à avoir des signes et symptômes de votre maladie, Remicade sera donné pour :

- traiter la maladie active, sévère, non contrôlée par un corticoïde et un immunosuppresseur; ou si vous n'avez pas toléré ces types de médicaments.
- réduire le nombre de fistules entéro-cutanées (orifices anormaux à travers la peau à partir de l'intestin) qui n'ont pas été contrôlées par d'autres médicaments ou par chirurgie.

**Spondylarthrite ankylosante :**

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire du rachis. Si vous êtes atteint de la spondylarthrite ankylosante, vous recevrez initialement d'autres traitements de fond. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces traitements, Remicade vous sera donné pour :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie
- améliorer vos capacités physiques

**Rhumatisme psoriasique :**

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations associée au psoriasis. Si vous êtes atteint de rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez initialement d'autres traitements de fond. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces traitements, Remicade vous sera prescrit afin de réduire les signes et symptômes de votre rhumatisme.

**2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER REMICADE**

**N'utilisez jamais Remicade :**

- si vous êtes hypersensible (allergique) à l'infliximab, à l'un des autres composants contenus dans Remicade ou aux protéines de souris (murines).
- si vous avez une infection sévère, notamment la tuberculose (voir : « Prendre des précautions particulières avec Remicade »). Il est important que vous informiez votre médecin si vous présentez des symptômes d'infection tels que fièvre, malaise, blessures, problèmes dentaires.
- si vous présentez une insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important de dire à votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques sérieux.

Si vous pensez avoir un des cas mentionnés ci-dessus, il est important d'en discuter avec votre médecin.

**Faites attention :**

Certains patients ont présenté des réactions allergiques dans les 2 heures qui ont suivi l'administration de Remicade. Ces réactions étaient généralement faibles à modérées ; cependant, à de rares occasions elles ont été sévères. Les symptômes de ces réactions étaient le plus souvent des rashes cutanés, une urticaire, une fatigue, une respiration sifflante, une difficulté à respirer et/ou une faible pression sanguine. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, prévenez votre médecin.

Si les symptômes surviennent au cours de votre perfusion, votre médecin peut diminuer la vitesse de perfusion. Votre médecin peut également arrêter l'administration du médicament jusqu'à ce que les symptômes cessent puis reprendre à nouveau l'administration du médicament. Votre médecin peut également traiter vos symptômes avec d'autres médicaments (paracétamol, antihistaminiques, corticoïdes, bronchodilatateurs et/ou adrénaline). La plupart du temps, vous pouvez toujours prendre

Remicade même si les symptômes surviennent. Cependant, dans certains cas votre médecin peut décider qu'il est préférable de ne plus vous donner Remicade.

Il existe un risque accru de réactions d'hypersensibilité si vous êtes retraité après une période de plus de 16 semaines. Par conséquent, la ré-administration de Remicade après un intervalle sans traitement de plus de 16 semaines n'est pas recommandée.

Une réaction allergique peut survenir jusqu'à 12 jours après votre perfusion. Cette réaction peut être grave. Les signes et symptômes sont une tension ou une douleur dans les muscles, un rash (éruption cutanée), une fièvre, une douleur des articulations ou de la mâchoire, un gonflement des mains et de la face, des difficultés pour avaler, des démangeaisons, une gorge douloureuse et/ou un mal de tête. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, signalez-le à votre médecin immédiatement.

Vous pouvez présenter plus facilement des infections. Il est important que vous préveniez votre médecin si vous présentez un quelconque signe d'infection tel que fièvre, fatigue anormale, blessures, problèmes dentaires.

Si vous avez des fistules purulentes, informez-en votre médecin.

Des cas de tuberculose ayant été rapportés chez des patients traités par Remicade, vous serez examiné afin de dépister une tuberculose avant de commencer votre traitement par Remicade. Ceci comprend un entretien médical minutieux et il est très important de dire à votre médecin si vous avez déjà eu la tuberculose, ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un ayant eu la tuberculose. De plus, on vous fera une intradermo-réaction ainsi qu'une radiographie pulmonaire. Votre médecin doit consigner ces examens sur votre carte de signalement.

Si des symptômes de la tuberculose (toux persistante, perte de poids, sensation de faiblesse, fièvre) ou de toute autre infection surviennent pendant le traitement, avertissez immédiatement votre médecin.

Si vous avez été récemment vacciné, ou avez prévu de vous faire vacciner, prévenez votre médecin.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou des soins dentaires, veuillez informer votre médecin ou dentiste que vous prenez Remicade.

Si vous présentez une insuffisance cardiaque légère et que vous allez être traité par Remicade, votre fonction cardiaque doit être étroitement surveillée par votre médecin. Si vous développez de nouveaux symptômes ou constatez une aggravation des symptômes de votre insuffisance cardiaque (tels que souffle court ou gonflement de vos pieds), vous devez contacter votre médecin immédiatement.

A de rares occasions, vous pouvez développer des signes et symptômes d'une maladie appelée lupus (rash persistant, fièvre, tension et douleur des articulations). Si ces symptômes surviennent, prévenez votre médecin.

### **Grossesse**

Remicade ne vous sera pas donné si vous êtes enceinte. Si vous êtes traitée par Remicade, vous devez éviter de tomber enceinte en utilisant une contraception appropriée durant votre traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière perfusion de Remicade.

### **Allaitement**

On ne sait pas si l'infliximab est excrété dans le lait maternel. Si vous allaitez, vous devez arrêter l'allaitement si vous devez être traitée par Remicade. Avant de commencer l'allaitement, votre dernier traitement par Remicade doit dater d'au moins 6 mois.

### **Groupes de patients particuliers**

Le traitement par Remicade n'a pas été étudié chez les enfants de 0-17 ans ayant une polyarthrite rhumatoïde ou une maladie de Crohn. Tant que des données de tolérance et d'efficacité ne sont pas disponibles chez l'enfant, ce traitement doit être évité.

Des études spécifiques avec Remicade n'ont pas été conduites chez les patients âgés, ni chez les patients ayant une maladie hépatique ou rénale.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

On ne sait pas si Remicade affecte la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Si vous vous sentez fatigué ou indisposé après avoir reçu Remicade, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines.

**Utilisation d'autres médicaments :**

Généralement, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de spondylarthrite ankylosante ou de rhumatisme psoriasique, reçoivent déjà plusieurs traitements pour traiter leur maladie tels que le méthotrexate, l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Ces médicaments peuvent entraîner eux-mêmes des effets indésirables.

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Si vous ressentez tout effet indésirable supplémentaire ou tout nouveau symptôme, prévenez votre médecin.

### **3. COMMENT UTILISER REMICADE**

Remicade se présente sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion. Cela signifie qu'avant de vous être administré, il a été préalablement dissous dans de l'eau pour préparations injectables. La solution qui en résulte sera alors diluée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion.

Remicade est disponible en boîte de 1, 2 ou 3 flacons, mais toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Chaque flacon (flacon de verre) de Remicade contient 100 mg de principe actif, l'infliximab.

Remicade vous sera administré dans une veine, habituellement dans votre bras, sur une période de 2 heures dans un environnement médical. Votre médecin ou son assistant vous surveillera pendant la durée de l'administration de Remicade et pendant les 1 à 2 heures qui suivent.

En fonction de votre maladie et si vous répondez au traitement, votre médecin décidera de votre posologie individuelle et des intervalles de doses. Cela peut comprendre des doses supplémentaires aux semaines 2 et 6 après votre première dose. Le traitement peut également continuer au-delà. La quantité totale d'infliximab qui vous sera délivrée est fonction de la dose et de votre poids corporel. Votre médecin vous avisera des médicaments que vous devrez continuer à prendre sous Remicade.

**Polyarthrite rhumatoïde :**

La dose recommandée est de 3 mg d'infliximab par kg de poids corporel.

**Maladie de Crohn :**

La dose recommandée pour la maladie de Crohn active, sévère est de 5 mg d'infliximab par kg de poids corporel.

La dose recommandée pour la fermeture de fistules entéro-cutanées est de 5 mg d'infliximab par kg de poids corporel.

**Spondylarthrite ankylosante :**

La dose recommandée est de 5 mg d'infliximab par kg de poids corporel.

**Rhumatisme psoriasique :**

La dose recommandée est de 5 mg d'infliximab par kg de poids corporel.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Remicade est susceptible d'avoir des effets indésirables. La plupart des effets indésirables sont faibles à modérés. Cependant, certains peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les effets indésirables peuvent apparaître jusqu'à six mois après la dernière perfusion.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets suivants :

- douleur ou tension dans la poitrine, les muscles, les articulations ou la mâchoire
- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, de la face, des lèvres, de la bouche ou de la gorge qui peuvent entraîner une difficulté pour avaler ou respirer
- urticaire ou autres signes d'une réaction allergique
- fièvre
- rash (éruption cutanée)
- démangeaisons
- souffle court pendant l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds

Prévenez votre médecin dès que possible si vous remarquez l'un des effets suivants :

- signes d'infection
- difficulté à respirer et toux non-productive
- problèmes pour uriner
- changements de votre rythme cardiaque, par exemple, si vous remarquez qu'il bat plus vite
- sensation de vertige
- fatigue
- enrouement
- toux
- mal de tête
- fourmillement
- engourdissement
- vision double ou autres problèmes des yeux
- faiblesse des jambes ou des bras

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être les signes des effets indésirables listés ci-après et qui peuvent être observés avec Remicade.

Fréquents : maux de tête, vertige, nausée, symptômes abdominaux, réactions allergiques, rash, urticaire, infections virales (par exemple herpès), infections respiratoires (rhume, infections des sinus, bronchite, pneumonie).

Peu fréquents : dépression, agitation, perturbations du sommeil, mauvaise cicatrisation, infections bactériennes (par exemple tuberculose, infections du tractus urinaire, infections profondes de la peau, sepsis), infections fongiques, asthme, fonction hépatique anormale, numération sanguine faible dont anémie, aggravation d'affections neurologiques démyélinisantes, activation de maladies autoimmunes (LED, lupus), aggravation d'une insuffisance cardiaque, perte de cheveux, hémorragie, réactions allergiques anaphylactiques, réactions au site d'injection.

Rares : hémorragie ou perforation gastro-intestinale, insuffisance circulatoire, sclérose en plaques.

Votre médecin peut également explorer votre fonction hépatique et/ou les valeurs sanguines.

Si vous remarquez des effets indésirables qui ne sont pas mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

## 5. COMMENT CONSERVER REMICADE

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étiquette et la boîte.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

La solution pour perfusion reconstituée est stable pendant 24 heures à température ambiante (25°C), mais pour des raisons bactériologiques, il est recommandé de l'utiliser dès que possible. La perfusion doit être commencée dans les 3 heures qui suivent la reconstitution et la dilution. Une fois la reconstitution et la dilution effectuées sous conditions aseptiques, la solution pour perfusion de Remicade peut être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée entre 2°C et 8°C.

Remicade ne sera pas administré en cas de jaunissement, de présence de particules opaques ou de tout autre corps étranger.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

### **België/Belgique/Belgien**

Rue de Stalle/Stallestraat 73  
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

Rue de Stalle 73  
B-1180 Bruxelles/Brüssel  
Belgique/Belgien  
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

### **Česká republika**

Na Příkopě 25  
PSC-110 00 Praha 1  
Tel: +420 221771250

### **Magyarország**

Alkotás u. 53.  
H-1123 Budapest  
Tel.:+36 1 457-8500

### **Danmark**

Hvedemarken 12  
DK-3520 Farum  
Tlf: + 45-44 39 50 00

### **Malta**

168 Christopher Street  
Valletta VLT02 Malta  
Tel: + 356 21 23 21 75

### **Deutschland**

Thomas-Dehler-Straße 27  
D-81737 München  
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

### **Nederland**

Maarssenbroeksedijk 4  
NL-3542 DN Utrecht  
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

### **Eesti**

Järvevana tee 9  
EE-11314 Tallinn  
Tel: + 372 654 96 86

### **Norge**

Ankerveien 209  
N-1359 Eiksmarka  
Tlf: + 47 67 16 64 50

### **Ελλάδα**

Αγίου Δημητρίου 63  
GR-174 55 Άλιμος  
Τηλ: + 30-210 98 97 300

### **Österreich**

Badener Strasse 23  
A-2514 Traiskirchen  
Tel: + 43-(0)2252 502-0

**España**

Km. 36, Ctra. Nacional I  
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid  
Tel: + 34-91 848 85 00

**France**

92 rue Baudin  
F-92300 Levallois-Perret  
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

**Ireland**

Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW - UK  
United Kingdom  
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

**Ísland**

Lynghálsi 13  
IS-110 Reykjavík  
Tel: + 354 540 80 00

**Italia**

Centro Direzionale Milano Due  
Palazzo Borromini  
I-20090 Segrate (Milano)  
Tel: + 39-02 21018.1

**Κύπρος**

Οδός Αγίου Νικολάου, 8  
CY-1055 Λευκωσία  
Τηλ: +357-22 757188

**Latvija**

Vāgnera iela 13  
LV-1050 Rīga  
Tel: + 371-7 21 38 25

**Lietuva**

Šeimyniškių g. 1A  
LT-09312 Vilnius  
Tel. + 370 52 638 446

**Polska**

ul. Migdałowa 4  
PL-02-796 Warszawa  
Tel: + 48-(0)22 645 11 20

**Portugal**

Rua Aqualva dos Açores 16  
P-2735-557 Aqualva-Cacém  
Tel: + 351-21 433 93 00

**Slovenija**

Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel. + 386 01 3001070

**Slovenská republika**

Strakova 5  
SK-811 01 Bratislava  
Tel.: + 421 (2) 5920 2712

**Suomi/Finland**

PL 3/PB 3  
FIN-02201 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358-(0)20 7570 300

**Sverige**

Box 27190  
S-10252 Stockholm  
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

**United Kingdom**

Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW - UK  
Tel: + 44-(0)1707 363 636

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le**