

**INFLIXIMAB SOUS-CUTANE : REMSIMA® 120 mg, solution injectable par voie sous-cutanée :  
seringue ou stylo pré remplis**

Cette fiche constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament.  
Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID ([www.getaid.org](http://www.getaid.org)).

## INDICATIONS ET EFFICACITE

L'infliximab agit en inhibant une protéine produite en excès au cours de la maladie de Crohn et la rectocolite-hémorragique (RCH), le TNF $\alpha$ . Le TNF $\alpha$  est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections. L'infliximab est un anticorps monoclonal, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF $\alpha$ .

**REMSIMA 120 mg (infliximab), en seringue et en stylo pré-remplis**, est la première spécialité permettant l'administration de l'infliximab par voie sous-cutanée en auto-injection par le patient. En effet, l'infliximab n'était jusqu'à présent, disponible que sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion, réservée à l'usage hospitalier, sous les noms de spécialité (REMICADE®, FLIXABI®, INFLECTRA®, REMSIMA 100 mg® et ZESSLY®, ses biosimilaires).

REMSIMA® 120 mg (infliximab, anti-TNF $\alpha$ ) a initialement obtenu une AMM le 22/11/2019 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Le 24/07/2020, cette AMM a été étendue à 5 nouvelles indications : la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques.

### REMSIMA® 120 mg est indiqué dans :

- Le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou 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 adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).
- Le traitement de la rectocolite hémorragique active (RCH), modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.
- Le REMSIMA® n'a pas encore été approuvé chez les enfants.

## MODALITES D'UTILISATION

- Initiation du traitement :

Le traitement par REMSIMA®, administré par voie sous-cutanée, doit être instauré en traitement d'entretien 4 semaines après la dernière administration de deux perfusions intraveineuses d'infliximab (5 mg/kg), administrées à 2 semaines d'intervalle. La dose recommandée pour la formulation sous-cutanée de REMSIMA® ne dépend pas du poids, elle est de 120 mg une fois toutes les 2 semaines. Néanmoins, certains patients pourront répondre mieux à une dose de 240 mg toutes les 2 semaines.

Les deux premières perfusions intraveineuses peuvent se faire avec n'importe quel biosimilaire de l'infliximab.

Les perfusions sont réalisées en hospitalisation de jour. La durée de la perfusion intraveineuse de 2 heures avec une surveillance pendant 1 à 2 heures après la perfusion. La première injection sous cutanée de REMSIMA® se réalise 4 semaines après la 2<sup>e</sup> perfusion intraveineuse d'infliximab dans une structure de soins adaptée afin de surveiller la bonne tolérance. Une réaction localisée au niveau du site d'injection sous-cutanée peut s'observer, elle disparaît généralement en 24 heures.

L'infliximab peut être utilisé seul ou en association avec un traitement immunosuppresseur comme l'azathioprine (Imurel®), la 6-mercaptopurine (Purinethol®) ou le méthotrexate (Méthotrexate®). La durée de cette association est au minimum de 3 à 6 mois.

- Passage vers la forme sous-cutanée de REMSIMA® chez un(e) patient(e) en cours de traitement d'entretien par infliximab 5mg/kg toutes les 8 semaines :

REMSIMA® formulation sous-cutanée 120mg peut être administrée 8 semaines après la dernière administration des perfusions intraveineuses d'infliximab.

Indication	Induction	Délai entre la dernière perfusion IV et le début de la SC	Entretien
<i>Naïf d'infliximab</i>	2 perfusions IV d'infliximab 5mg/Kg à 2 semaines d'intervalle	4 semaines	120 mg toutes les 2 semaines en SC
<i>Relais d'un traitement d'entretien par infliximab IV</i>	n/a	8 semaines	

## PRECAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débiter le traitement par infliximab, qu'il s'agisse de la forme IV ou SC, votre médecin s'assurera qu'il n'y a pas de contre-indication au moment de l'administration du traitement. Le TNF $\alpha$  participe à la lutte contre les infections et l'administration d'un anti-TNF comme l'infliximab pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection. Il faut donc exclure une infection active au moment de l'administration du traitement, en particulier un abcès en cas de maladie de Crohn fistulisante intestinale ou anale.

Des tests sanguins sont réalisés à la recherche notamment d'une infection par le virus de l'hépatite B, et du VIH (les recherches des virus hépatite C, EBV et CMV sont également fréquemment réalisées).

Une tuberculose ancienne, passée inaperçue, doit être exclue car des cas de réactivation d'une tuberculose latente ont été observés avec les anti-TNF. Pour ce faire il faudra :

- Rechercher des cas de tuberculose déjà connus dans l'entourage du malade, des voyages ou une résidence dans une région du monde à risque.
- Réaliser un test cutané (intra-dermo réaction à la tuberculine) ou un prélèvement sanguin (Quantiferon®) et une radiographie pulmonaire ; d'autres examens sont parfois nécessaires en cas d'anomalies ou de doute.

Des cas de décompensation cardiaque ont été décrits en cas de maladie cardiaque sévère sous-jacente et celle-ci doit être exclue avant de débiter un traitement anti-TNF.

Des rares cas de maladies neurologiques ont été signalés au cours des traitements par anti-TNF. Le traitement n'est donc pas proposé en cas de névrite optique ou de sclérose en plaques.

L'instauration d'un traitement par infliximab est souvent l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles. Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle, rotavirus, et certains vaccins vivants anti-Covid. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe ou du pneumocoque, peuvent être réalisés ainsi que les vaccins anti-Covid à ARN qui sont autorisés (pour toute vaccination, consultez votre médecin qui sera en mesure de vous conseiller). Une fiche spécifique dédiée à la vaccination COVID chez les patients MICI est disponible sur le site du GETAID.

## SUIVI MEDICAL ET RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES

Le profil de tolérance de l'infliximab SC a été **globalement supérieur à celui observé avec la voie IV**. **Aucun nouveau signal** de tolérance ou de sécurité n'a été identifié.

### 1. Réactions locales au site d'injection :

Les réactions locales au site d'injection (e.g. éruption cutanée, démangeaison, rougeur ou gonflement) sont rares et sans gravité. Elles **disparaissent spontanément sans traitement en 24 heures**. Elles sont plus fréquentes en cas de passage secondaire de l'infliximab IV à l'infliximab sous-cutané qu'en cas de prescription première de la forme sous-cutanée.

L'incidence des réactions localisées au niveau du site d'injection a été de 17,6 pour 100 années-patient dans le groupe infliximab SC (à partir de la semaine 6) et de 21,4 pour 100 années-patient chez ceux qui sont passés à l'administration SC d'infliximab à partir de la semaine 30. Aucune de ces réactions n'a mené à un arrêt du traitement.

### 2. Immunisation a l'infliximab

L'infliximab est une protéine qui est étrangère à l'organisme et des **anticorps dirigés contre ce médicament** (immunisation) peuvent parfois se développer au fil du temps.

Cela peut n'avoir aucune conséquence, mais cela peut aussi être à l'origine soit de réactions allergiques au produit, soit d'une baisse de son efficacité. La prise de médicaments immunosuppresseurs

(azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) en association avec l'infliximab diminue ce risque d'immunisation.

L'immunisation est favorisée par les interruptions du traitement ou l'espacement des injections au-delà de 2 semaines. Il est donc nécessaire de bien se conformer aux instructions données par votre médecin concernant la régularité du traitement.

L'utilisation de la voie SC **n'a pas conduit à une incidence plus élevée d'anticorps anti-médicament** par rapport à la voie IV.

### **3. Infections**

L'infliximab agit en diminuant le TNF- $\alpha$  qui facilite l'inflammation mais participe aussi à la lutte contre certaines infections. Grâce à son action très sélective, le médicament ne perturbe pas les autres mécanismes de défense qui continuent à assurer la protection de l'organisme contre les microbes.

On a cependant remarqué une augmentation du risque de certaines infections. C'est en particulier le cas pour la **tuberculose** qui peut se réactiver chez des patients ayant une infection latente, non traitée. Lorsque ce risque n'était pas encore identifié, des cas de tuberculose sévère ont été rapportés. Depuis la mise en place des mesures de dépistage systématique (voir précautions d'emploi), le risque de cette infection a cependant diminué, les personnes menacées étant mieux identifiées et préalablement traitées.

D'autres infections ont été observées sous infliximab sans qu'il soit toujours certain qu'elles soient directement en rapport avec ce traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements tels que les corticoïdes ou les immunosuppresseurs lorsqu'ils sont pris en même temps, peuvent favoriser leur survenue. Il s'agit habituellement d'infections banales, urinaires ou ORL (sinusites) par exemple. Dans de rares cas, il peut s'agir d'infections spécifiques en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. On parle alors d'**infection opportuniste**. Un avis médical auprès de votre généraliste ou gastroentérologue est donc nécessaire **en cas de fièvre**. Des cas d'aggravation d'une hépatite B non traitée ont aussi été rapportés, ce qui justifie de rechercher la trace de cette infection par une prise de sang (cf précautions d'emploi).

### **4. Autres effets indésirables**

Des **lésions cutanées** sont parfois observées au cours du traitement. Elles peuvent toucher l'ensemble du corps dont le cuir chevelu, la paume des mains, la plante des pieds et certaines zones du visage (conque auriculaire et ailes du nez). Ces éruptions ressemblent à de l'eczéma ou à du psoriasis. Avant de donner un traitement pour ces lésions cutanées, il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une infection de la peau.

En cas de psoriasis ou d'eczéma, l'avis d'un dermatologue spécialisé est souhaitable. Un traitement par des pommades à base de cortisone permet d'obtenir une guérison dans 80% des cas. Dans les cas les plus sévères, il faut interrompre le traitement pour que les lésions disparaissent.

Des céphalées (maux de tête) peuvent survenir après les injections. Elles sont passagères et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques.

D'autres effets indésirables ont été signalés avec les anti-TNF, mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité de ces médicaments dans leur survenue reste encore incertaine. On rapporte :

- Des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une maladie cardiaque sévère. Le traitement est donc contre-indiqué en cas de décompensation cardiaque sévère.
- Des cas d'hépatite. Une vaccination contre l'hépatite B est préconisée et des sérologies hépatiques au sens large sont nécessaires avant de débiter le traitement.
- Des maladies neurologiques démyélinisantes ou de lupus (sans atteinte d'organes importants). En cas de maladie démyélinisante, les anti-TNF sont contre-indiqués.
- Le nombre de cas de cancers ne paraît pas augmenté sous infliximab par comparaison à des patients ayant une MICI et n'ayant pas reçu ce traitement, à l'exception du mélanome dont le risque pourrait être légèrement augmenté sous infliximab. Le risque de faciliter la survenue de lymphomes (proliférations tumorales à partir de certaines cellules appartenant au tissu lymphoïde des ganglions, de la moelle et de certains organes) ne peut être écarté.

## **5. Précaution pour la grossesse**

**L'infliximab peut être utilisé tout au long de la grossesse** si le traitement est justifié pour contrôler la maladie. L'attitude à adopter vis-à-vis du traitement doit donc être discutée au cas par cas avec le spécialiste. La décision met en balance les risques théoriques (liés au nombre encore limité de cas rapportés) et ceux de la maladie intestinale elle-même.

Si le traitement est administré au-delà du premier trimestre, il franchit la barrière placentaire et l'infliximab peut être détecté après la naissance dans le sang des nouveau-nés et jusqu'à 6 à 12 mois. Il existe alors une possibilité d'immunosuppression chez ces enfants qui pourraient avoir un risque accru d'infection et de moins bonne efficacité des vaccinations. Les vaccins (inactivés) doivent cependant être faits. La réalisation des vaccins vivants (rougeole-oreillons-rubéole, varicelle, tuberculose (BCG), rotavirus) doit être retardée jusqu'à l'âge de 1 an. Le pédiatre et le médecin traitant doivent être informés.

**Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin.**

**Le tabac aggrave la maladie de Crohn et tout doit être fait pour en arrêter la consommation.**

**La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est souvent nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin**

**Déclarer les effets indésirables : Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice – doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) directement sur le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.**