

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zessly 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg d'infliximab. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1 produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant. Après reconstitution chaque ml contient 10 mg d'infliximab.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre à diluer)

La poudre est un granulé blanc lyophilisé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Zessly, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :

- les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), dont le méthotrexate, a été inappropriée.
- les patients adultes 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 chez l'adulte

Zessly 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).

Maladie de Crohn chez l'enfant

Zessly est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. L'infliximab a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.

Rectocolite hémorragique

Zessly est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, 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 (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant

Zessly est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-MP ou l'AZA, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Spondylarthrite ankylosante

Zessly est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

Rhumatisme psoriasique

Zessly est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARDs a été inadéquate.

Zessly doit être administré :

- en association avec le méthotrexate
- ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué

Il a été démontré que l'infliximab améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1).

Psoriasis

Zessly est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Zessly doit être initié sous le contrôle de médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des maladies inflammatoires de l'intestin, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique ou du psoriasis. Zessly doit être administré par voie intraveineuse. Les perfusions de Zessly doivent être administrées par des professionnels de santé qualifiés exercés à détecter toute complication liée aux perfusions. Les patients traités par Zessly devront recevoir la notice ainsi que la carte de rappel patient.

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

Posologie

Chez les adultes (≥ 18 ans)

Polyarthrite rhumatoïde

3 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Zessly 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. Si un patient obtient une réponse inadéquate ou ne répond plus après cette période, une augmentation de la dose par paliers d'environ 1,5 mg/kg peut être considérée, jusqu'à un maximum de 7,5 mg/kg toutes les 8 semaines. Alternativement, une administration de 3 mg/kg aussi souvent que toutes les 4 semaines peut être envisagée. Si une réponse adéquate est obtenue, les patients doivent être maintenus à la dose ou à la fréquence d'administration sélectionnée. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours des 12 premières semaines du traitement ou après un ajustement de la dose.

Maladie de Crohn active, modérée à sévère

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse, suivis d'une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg 2 semaines après la première perfusion. Si un patient ne répond pas après 2 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré. Les données disponibles ne permettent pas de poursuivre le traitement sous infliximab chez les patients non répondeurs dans les 6 semaines suivant la perfusion initiale.

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

- Traitement d'entretien : une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg à la semaine 6 après la dose initiale, suivie de 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).

Bien qu'il manque des données comparatives, des données limitées obtenues auprès de patients ayant initialement répondu à 5 mg/kg, mais dont la réponse a ensuite été perdue, indiquent que certains patients peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose (voir rubrique 5.1). La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

Maladie de Crohn active fistulisée

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse suivis de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. Si le patient ne répond pas après 3 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

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

- Traitement d'entretien : perfusions supplémentaires de 5 mg/kg toutes les 8 semaines ou
- Ré-administration : perfusion de 5 mg/kg 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).

Bien qu'il manque des données comparatives, des données limitées obtenues auprès de patients ayant initialement répondu à 5 mg/kg, mais dont la réponse a ensuite été perdue, indiquent que certains patients peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose (voir rubrique 5.1). La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

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.

Rectocolite hémorragique

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 14 semaines de traitement, *i.e.* après trois doses. 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.

Spondylarthrite ankylosante

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse 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, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Psoriasis

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Si un patient ne répond pas après la semaine 14 (*i.e.* après 4 doses), aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

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

Si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Zessly peut être ré-administré dans les 16 semaines suivant la dernière perfusion. Lors des études cliniques, les réactions d'hypersensibilité retardée ont été peu fréquentes et sont survenues après des intervalles sans infliximab de moins de 1 an (voir rubriques 4.4 et 4.8). La sécurité et l'efficacité de la ré-administration après un intervalle sans infliximab de plus de 16 semaines n'ont pas été établies. 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 rectocolite hémorragique

La tolérance et l'efficacité de la ré-administration, autre que toutes les 8 semaines, ne sont pas établies (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Ré-administration pour le psoriasis

L'expérience limitée du re-traitement du psoriasis par une seule dose d'infliximab après un intervalle de 20 semaines suggère une efficacité réduite et une incidence plus élevée de réactions à la perfusion légères à modérées en comparaison à un régime initial d'induction (voir rubrique 5.1).

L'expérience limitée de la réintroduction du traitement suite à la reprise de la maladie suggère une plus grande incidence de réactions à la perfusion, incluant des réactions graves, en comparaison à celles qui

peuvent être observées lors d'un traitement d'entretien administré régulièrement toutes les 8 semaines (voir rubrique 4.8).

Ré-administration pour toutes les indications

En cas d'interruption du traitement d'entretien, et de nécessité de reprendre le traitement, l'utilisation du schéma d'induction n'est pas recommandée (voir rubrique 4.8). Dans cette situation, Zessly doit être ré- initié sous forme d'une seule administration, suivie de la dose d'entretien selon les recommandations décrites ci-dessus.

Populations particulières

Sujets âgés

L'infliximab n'a pas été étudié chez le sujet âgé. Aucune différence majeure liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques pour ce qui concerne la clairance ou le volume de distribution. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2). Pour plus d'informations sur la tolérance de l'infliximab chez les sujets âgés (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

Insuffisance rénale et/ou hépatique

L'infliximab n'a pas été étudié dans cette population de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Maladie de Crohn (6 à 17 ans)

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Les données disponibles ne permettent pas de continuer le traitement par infliximab chez les enfants et les adolescents qui n'auront pas répondu dans les 10 premières semaines de traitement (voir rubrique 5.1).

Pour certains patients un intervalle d'administration plus court peut être nécessaire afin de maintenir le bénéfice clinique tandis que pour d'autres, un intervalle de dose plus long semble suffisant. Le risque d'effets indésirables est augmenté chez les patients pour lesquels l'intervalle d'administration a été réduit à moins de 8 semaines. La poursuite du traitement chez les patients pour lesquels un intervalle d'administration plus court est nécessaire doit être attentivement reconsidérée si aucun bénéfice thérapeutique supplémentaire n'est apporté après une modification de l'intervalle de dose.

La sécurité et l'efficacité de l'infliximab chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints de la maladie de Crohn n'ont pas été établies. Les données de pharmacocinétique actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être émise chez les enfants de moins de 6 ans.

Rectocolite hémorragique (6 à 17 ans)

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Les données disponibles ne permettent pas de continuer le traitement par infliximab chez les enfants et les adolescents qui n'auront pas répondu dans les 8 premières semaines de traitement (voir rubrique 5.1).

La sécurité et l'efficacité de l'infliximab chez les enfants de moins de 6 ans atteints de rectocolite hémorragique n'ont pas été établies. Les données de pharmacocinétique actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être émise chez les enfants de moins de 6 ans.

Psoriasis

La sécurité et l'efficacité de l'infliximab chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans dans l'indication du psoriasis n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être émise.

Arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante

La sécurité et l'efficacité de l'infliximab chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans les indications d'arthrite juvénile idiopathique, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être émise.

Arthrite rhumatoïde juvénile

La sécurité et l'efficacité de l'infliximab chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans l'indication d'arthrite rhumatoïde juvénile n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être émise.

Mode d'administration

Zessly doit être administré par voie intraveineuse sur une durée de 2 heures. Tous les patients recevant Zessly doivent être maintenus en observation pendant au moins 1 à 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).

Perfusion d'une durée raccourcie, pour toutes les indications chez l'adulte

Chez certains patients adultes soigneusement sélectionnés qui ont toléré au moins 3 perfusions initiales de Zessly, chacune ayant duré 2 heures (traitement d'induction) et recevant un traitement d'entretien, l'administration des perfusions suivantes, sur une durée qui ne doit pas être inférieure à 1 heure, peut être considérée. Si une réaction à la perfusion survient au cours d'une perfusion d'une durée raccourcie et si le traitement est poursuivi, une diminution de la vitesse de perfusion doit être considérée pour les perfusions suivantes. Les perfusions plus courtes aux doses > 6 mg/kg n'ont pas été étudiées (voir rubrique 4.8).

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux autres protéines murines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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).

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 aiguës liées à la perfusion 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. 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 infliximab 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 Zessly ne doit pas être ré-administré (voir rubrique 4.8).

Lors des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité retardée ont été rapportées. Les données disponibles suggèrent un risque accru d'hypersensibilité retardée avec un allongement de l'intervalle sans infliximab. 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). Si après une longue période sans traitement par infliximab, des patients sont re-traités, 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 Zessly. L'élimination de l'infliximab pouvant prendre jusqu'à 6 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. Zessly ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection sévère ou un sepsis.

Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de Zessly est envisagée chez les patients ayant une infection chronique, des antécédents d'infections récurrentes, ou en cas de traitement immunosuppresseur concomitant. Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection.

Le facteur alpha de nécrose tumorale (TNF_{α}) médie l'inflammation et module les réponses immunitaires à médiation cellulaire. Les données expérimentales montrent que le TNF_{α} 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 α peut masquer les symptômes d'une infection, tels que la fièvre. Une reconnaissance précoce de tableaux cliniques atypiques d'infections graves et de tableaux cliniques typiques d'infections rares et inhabituelles est importante dans le but de réduire les délais dans le diagnostic et le traitement.

Les patients traités par anti-TNF sont plus exposés à des infections sévères.

Tuberculose, infections bactériennes, y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives, virales et autres infections opportunistes ont été observées chez des patients traités par infliximab. Certaines de ces infections ont eu une issue fatale ; les infections opportunistes les plus fréquemment rapportées avec un taux de mortalité > 5 % comprennent la pneumocystose, la candidose, la listériose et l'aspergillose.

Les patients qui développent une nouvelle infection au cours d'un traitement par Zessly doivent être étroitement surveillés et bénéficier d'un diagnostic complet. L'administration de Zessly doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis, et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être instauré jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

Tuberculose

Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients recevant l'infliximab. Il doit être noté que dans la majorité de ces cas, la tuberculose était extra-pulmonaire, se présentant soit comme une maladie locale soit une maladie disséminée.

Avant de débiter un traitement par Zessly, une tuberculose active ou inactive (« 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 (par exemple intradermo-réaction à la tuberculine, radiographie pulmonaire et/ou test de détection de l'interféron-gamma), 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 rappel 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 Zessly ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.3).

En cas de suspicion de tuberculose latente, il est conseillé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose. Dans tous les cas décrits ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par Zessly doit être soigneusement évalué.

Si une tuberculose inactive (« latente ») est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avec un antituberculeux avant d'instaurer un traitement par Zessly, en accord avec les recommandations nationales.

Chez les patients qui présentent des facteurs de risque multiples ou significatifs pour la tuberculose et dont le test pour la tuberculose latente est négatif, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'instaurer un traitement par Zessly.

La prise d'un traitement antituberculeux doit également être envisagée avant d'instaurer un traitement par Zessly chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active pour qui le bon déroulement du traitement ne peut pas être confirmé.

Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients traités par infliximab pendant et après un traitement pour une tuberculose latente.

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

Infections fongiques invasives

Chez les patients traités par Zessly, une infection fongique invasive telle qu'aspergillose, candidose, pneumocystose, histoplasmosse, coccidiomycose ou blastomycose doit être suspectée s'ils développent une maladie systémique grave, et un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques invasives devra être consulté précocement lors de l'auscultation de ces patients. Les infections fongiques invasives peuvent se présenter sous une forme disséminée plutôt qu'une forme locale, et le test antigène-anticorps peut être négatif chez certains patients présentant une infection active. Un traitement antifongique empirique approprié devra être considéré dès lors que le diagnostic a été établi en tenant compte à la fois du risque d'une infection fongique sévère et du traitement antifongique.

Pour les patients qui ont séjourné ou voyagé dans des régions endémiques pour les infections fongiques invasives telles qu'histoplasmosse, coccidiomycose ou blastomycose, le rapport bénéfice/risque du traitement par Zessly doit être soigneusement considéré avant son initiation.

Maladie de Crohn fistulisée

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

Réactivation d'une hépatite B (VHB)

Une réactivation d'hépatite B est survenue chez des patients ayant reçu un anti-TNF, y compris infliximab et qui étaient porteurs chroniques de ce virus. Certains cas ont été fatals.

La recherche d'une infection par VHB doit être effectuée avant d'initier un traitement par Zessly. Pour les patients dont le test d'infection VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B. Il faut surveiller étroitement les patients porteurs de VHB nécessitant un traitement par Zessly pour déceler les signes ou symptômes révélateurs d'une infection active de VHB tout au long du traitement par Zessly et plusieurs mois après la fin de celui-ci. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral conjointement avec un anti-TNF n'est disponible afin de prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par Zessly doit être interrompu et un traitement antiviral efficace avec un traitement supplétif approprié doit être instauré.

Atteintes hépatobiliaires

Des cas de jaunisse et d'hépatites non infectieuses, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été observés depuis la commercialisation de l'infliximab. Des cas isolés d'insuffisance hépatique conduisant à une transplantation du foie ou décès sont survenus. La preuve d'une atteinte hépatique doit être recherchée chez les patients ayant les symptômes ou les signes d'un dysfonctionnement hépatique. Si une jaunisse et/ou une élévation des ALAT ≥ 5 fois la limite normale supérieure se développe(nt), Zessly doit être arrêté, et une investigation plus approfondie des signes anormaux doit être menée.

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

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

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

Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections, y compris des infections graves, sans augmentation du bénéfice clinique, par rapport aux anti-TNF seuls. L'association de Zessly et de l'abatacept n'est pas recommandée.

Administration concomitante avec d'autres biothérapies

Les informations sont insuffisantes concernant l'utilisation concomitante d'infliximab avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que l'infliximab. L'administration concomitante d'infliximab avec ces biothérapies n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles.

Changement de traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) biologiques

Des précautions doivent être prises lors du changement d'un agent biologique par un autre, et les patients doivent rester sous surveillance, puisque le risque d'effets indésirables, dont les infections, peut être augmenté.

Vaccinations

Il est recommandé que les patients aient si possible leurs vaccinations à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur, avant d'instaurer un traitement par l'infliximab. Les patients sous infliximab peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne les vaccins vivants (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Dans un sous-groupe de l'étude 2 de 90 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une proportion similaire de patients dans chaque groupe de traitement (méthotrexate plus : placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] ou 6 mg/kg d'infliximab [n = 46]) a présenté une double augmentation du titre d'anticorps contre un vaccin antipneumococcique polyvalent, indiquant que l'infliximab n'interférait pas avec les réponses immunitaires humorales indépendantes des lymphocytes T. Cependant, des études publiées dans la littérature dans diverses indications (par exemple polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, maladie de Crohn) suggèrent que les vaccins non vivants reçus pendant le traitement par anti-TNF, y compris l'infliximab, peuvent induire une réponse immunitaire plus faible que chez les patients ne recevant pas de traitement par anti-TNF.

Vaccins vivants et autres agents infectieux thérapeutiques

Chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, des données limitées sont disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. L'administration concomitante de vaccins vivants avec Zessly n'est pas recommandée.

Exposition du nourrisson *in utero*

Chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab, une issue fatale due à une infection disséminée par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) a été rapportée suite à l'administration du vaccin BCG après la naissance. Un délai de douze mois après la naissance est recommandé avant l'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab. Si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables ou si l'administration d'infliximab a été limitée au premier trimestre de la grossesse, l'administration d'un vaccin vivant pourrait être envisagée plus tôt s'il existe un réel bénéfice clinique pour le nourrisson (voir rubrique 4.6).

Exposition du nourrisson via le lait maternel

L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité lorsque la mère est traitée par l'infliximab n'est pas recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables (voir rubrique 4.6).

Agents infectieux thérapeutiques

D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques tels que des bactéries vivantes atténuées (par exemple, l'instillation vésicale de BCG pour le traitement d'un cancer) pourraient entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est recommandé de ne pas administrer d'agents infectieux thérapeutiques de façon concomitante avec Zessly.

Processus auto-immuns

La relative déficience du TNF α causée par la thérapie anti-TNF peut provoquer le début d'un processus auto-immun. Si des symptômes évocateurs d'un syndrome lupique « type lupus » se développent chez un patient à la suite du traitement par Zessly et si ce patient présente des anticorps anti-ADN double-brin, un nouveau traitement par Zessly ne doit pas être administré (voir rubrique 4.8).

Atteintes neurologiques

L'utilisation d'agents inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab, a été associée à des cas de nouvelle poussée ou d'aggravation des symptômes cliniques et/ou des preuves radiographiques d'atteintes démyélinisantes centrales, y compris la sclérose en plaques, et d'atteintes démyélinisantes périphériques, y compris le syndrome de Guillain-Barré. Chez les patients présentant des antécédents ou des manifestations récentes d'atteintes démyélinisantes, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par anti-TNF doit être soigneusement évalué avant d'instaurer un traitement par Zessly. L'arrêt de Zessly doit être envisagé si ces troubles se manifestent.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec les anti-TNF, il a été observé plus de cas de tumeurs, notamment des lymphomes, parmi les patients ayant reçu un anti-TNF, que chez les patients du groupe contrôle. Au cours des études cliniques de l'infliximab couvrant toutes les indications approuvées, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par infliximab était plus élevée que celle attendue dans la population générale, mais la fréquence des lymphomes était rare. Après commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.

Dans une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation de l'infliximab chez des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, plus de tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients traités par infliximab que chez les patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Des précautions doivent être prises chez les patients présentant un risque accru de tumeurs du fait d'un tabagisme important.

En l'état actuel des connaissances, un risque de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes chez les patients traités avec un agent anti-TNF ne peut être écarté (voir rubrique 4.8). Des précautions doivent être prises quand un traitement avec un agent anti-TNF est envisagé chez des patients présentant des antécédents de tumeurs malignes ou lorsqu'on choisit de poursuivre le traitement chez des patients qui développent une tumeur.

Des précautions doivent aussi être prises chez les patients atteints de psoriasis et ayant des antécédents médicaux de thérapie immunosuppressive soutenue ou de traitement prolongé par puvathérapie.

Des tumeurs malignes, dont certaines mortelles, ont été rapportées après commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement \leq 18 ans), tels que l'infliximab. Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à un type différent de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Des cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés après commercialisation chez des patients traités par des anti-TNF y compris infliximab. Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. Presque tous les patients avaient reçu un traitement par AZA ou 6-MP en association ou juste avant la prise d'un anti-TNF. La grande majorité des cas rapportés avec l'infliximab est survenue chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP avec Zessly doit être soigneusement considéré. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par infliximab ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.8).

Des mélanomes et des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez les patients traités par des agents anti-TNF, dont l'infliximab (voir rubrique 4.8). Des examens périodiques de la peau sont recommandés, en particulier pour les patients qui ont des facteurs de risque de cancer cutané.

Une étude de cohorte rétrospective basée sur la population générale et utilisant des données des registres nationaux Suédois a montré une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées par infliximab comparées aux patientes naïves de produits biologiques ou à la population générale, y compris chez les femmes de plus de 60 ans. Un dépistage régulier doit être réalisé chez les femmes traitées par Zessly, y compris celles âgées de plus de 60 ans.

Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque élevé de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être examinés régulièrement pour dépistage d'une dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. Les données actuelles n'indiquent pas que le traitement par l'infliximab a une influence sur le risque de développement des dysplasies ou d'un cancer du côlon.

Du fait qu'il n'a pas été établi qu'un traitement par infliximab augmentait le risque de développer un cancer chez les patients traités par infliximab avec une dysplasie récemment diagnostiquée, les risques et bénéfices de la poursuite de ce traitement devront être attentivement considérés par le médecin.

Insuffisance cardiaque

Zessly 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 Zessly 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).

Réactions hématologiques

Des pancytopenies, des leucopénies, des neutropénies, et des thrombocytopénies ont été rapportées chez les patients recevant des agents anti-TNF, tels que l'infliximab. Tous les patients devront être informés de la nécessité de demander immédiatement un avis médical en cas de survenue de signes et de symptômes évoquant une dyscrasie sanguine (telle que fièvre persistante, ecchymoses, hémorragie, pâleur). L'arrêt du traitement par Zessly doit être considéré chez les patients présentant des anomalies hématologiques significatives confirmées.

Autres

La sécurité d'emploi chez les patients sous infliximab ayant subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie, 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 Zessly, il doit être étroitement surveillé vis-à-vis des infections, et des mesures appropriées doivent être prises.

Dans la maladie de Crohn, l'échec au traitement peut indiquer la présence de sténoses fibreuses fixes pouvant nécessiter un traitement chirurgical. Aucun élément ne suggère que l'infliximab aggrave ou provoque des sténoses fibreuses.

Populations particulières

Sujets âgés

L'incidence des infections graves chez les patients de 65 ans ou plus traités par infliximab était plus importante que celle chez les patients de moins de 65 ans. Certaines d'entre elles ont eu une issue fatale. Des précautions particulières au regard du risque infectieux devront être prises chez les personnes âgées (voir rubrique 4.8)

Population pédiatrique

Infections

Dans les études cliniques, des infections ont été rapportées plus fréquemment dans les populations pédiatriques que dans les populations adultes (voir rubrique 4.8).

Vaccinations

Il est recommandé que les enfants soient, si possible, à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations actuelles sur la vaccination, avant d'instaurer un traitement par Zessly. Les enfants sous infliximab peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne les vaccins vivants (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Des tumeurs malignes, dont certaines mortelles, ont été rapportées après commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement \leq 18 ans), tels que l'infliximab. Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à un type différent de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Des cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés après commercialisation chez des patients traités par des anti-TNF y compris infliximab. Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. Presque tous les patients avaient reçu un traitement par AZA ou 6-MP en association ou juste avant la prise d'un anti-TNF. La

grande majorité des cas rapportés avec l'infliximab est survenue chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP avec Zessly doit être soigneusement considéré. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par infliximab ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.8).

Teneur en sodium

Zessly contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Cependant, Zessly est dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium (voir rubrique 6.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme psoriasique ou la maladie de Crohn, il existe des données qui indiquent que l'utilisation concomitante du méthotrexate ou d'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 Zessly avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que Zessly, dont l'anakinra et l'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de ne pas administrer de façon concomitante des vaccins vivants avec Zessly. Il est également recommandé de ne pas administrer des vaccins vivants chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab pendant 12 mois après la naissance. Si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables ou si l'administration d'infliximab a été limitée au premier trimestre de la grossesse, l'administration d'un vaccin vivant pourrait être envisagée plus tôt s'il existe un réel bénéfice clinique pour le nourrisson (voir rubrique 4.4).

L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité lorsque la mère est traitée par l'infliximab n'est pas recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Il est recommandé de ne pas administrer de façon concomitante des agents infectieux thérapeutiques avec Zessly (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Les femmes en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge de procréer doivent envisager l'utilisation d'une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par Zessly.

Grossesse

Le nombre modéré de grossesses sous infliximab recueillies prospectivement ayant abouti à un nouveau-né vivant et dont l'issue est connue, comprenant environ 1 100 grossesses exposées au cours du premier trimestre, n'a pas révélé d'augmentation du taux de malformations chez le nouveau-né.

Basé sur une étude observationnelle d'Europe du Nord, un risque accru (OR, IC à 95 % ; valeur de p) de césariennes (1,50, 1,14-1,96 ; p = 0,0032), de naissances prématurées (1,48, 1,05-2,09 ; p = 0,024), d'enfants nés de petites tailles pour l'âge gestationnel (2,79, 1,54-5,04 ; p = 0,0007), et de faible poids à la naissance (2,03, 1,41-2,94 ; p = 0,0002) a été observé chez les femmes exposées à l'infliximab pendant la grossesse (270 grossesses, avec ou sans immunomodulateurs/corticoïdes) par rapport aux femmes exposées uniquement aux immunomodulateurs et /ou aux corticoïdes (6 460 grossesses). La contribution potentielle de l'exposition à l'infliximab et/ou de la sévérité de la maladie sous-jacente dans ces résultats demeure incertaine.

En raison de son inhibition du TNF α , 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 α de la souris (voir rubrique 5.3).

L'expérience clinique disponible est limitée. L'infliximab ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

L'infliximab traverse la barrière placentaire et a été détecté dans le sérum de nourrissons jusqu'à 12 mois après la naissance. Après une exposition *in utero* à l'infliximab, les nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections, y compris des infections disséminées graves qui peuvent devenir fatales. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab pendant 12 mois après la naissance (voir rubriques 4.4 et 4.5). Si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables ou si l'administration d'infliximab a été limitée au premier trimestre de la grossesse, l'administration d'un vaccin vivant pourrait être envisagée plus tôt s'il existe un réel bénéfice clinique pour le nourrisson. Des cas d'agranulocytose ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

Allaitement

Des données limitées publiées dans la littérature indiquent que l'infliximab a été détecté à de faibles niveaux dans le lait maternel à des concentrations allant jusqu'à 5 % du niveau sérique maternel. L'infliximab a également été détecté dans le sérum du nourrisson après exposition à l'infliximab via le lait maternel. Alors que l'exposition systémique chez un nourrisson allaité devrait être faible car l'infliximab est largement dégradé dans le tractus gastro-intestinal, l'administration de vaccins vivants à un nourrisson allaité lorsque la mère est traitée par l'infliximab n'est pas recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables. Alors, l'infliximab peut être envisagé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

Zessly peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements peuvent se produire suite à l'administration d'infliximab (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les infections des voies respiratoires hautes étaient l'effet indésirable (EI) le plus fréquent lors des études cliniques, survenant chez 25,3 % des patients traités par infliximab contre 16,5 % des patients

du groupe contrôle. Les effets indésirables les plus graves, associés à l'utilisation des anti-TNF, rapportés avec l'infliximab, étaient une réactivation de l'hépatite B, une insuffisance cardiaque congestive (ICC), des infections graves (incluant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactions sériques (réactions d'hypersensibilité retardée), des réactions hématologiques, un lupus érythémateux disséminé/syndrome lupique, des troubles démyélinisants, des troubles hépato-biliaires, un lymphome, lymphome T hépatosplénique, une leucémie, un carcinome à cellules de Merkel, un mélanome, une tumeur maligne pédiatrique, une sarcoïdose/réaction de type sarcoïdosique, un abcès intestinal ou périanal (dans la maladie de Crohn) et des réactions graves à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Le tableau 1 liste les EI basés sur l'expérience des études cliniques ainsi que les effets indésirables, dont certains ayant une issue fatale, rapportés depuis la commercialisation. Dans les études cliniques, au sein des systèmes classe-organe, les effets indésirables ont été listés par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminé (ne peut être évalué à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1
Effets indésirables lors des études cliniques et depuis la commercialisation

<i>Infections et infestations</i>	
Très fréquent :	Infection virale (tel que grippe, infection par le virus de l'herpès).
Fréquent :	Infections bactériennes (tel que sepsis, cellulite, abcès).
Peu fréquent :	Tuberculose, infections fongiques (par exemple candidose, onychomycose).
Rare :	Méningite, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [pneumocystose, histoplasmosis, aspergillose, coccidioïdomycose, cryptococcose, blastomycose], infections bactériennes [mycobactérie atypique, listériose, salmonellose], et infections virales [cytomégalovirus]), infections parasitaires, réactivation de l'hépatite B.
Fréquence indéterminée :	Infection survenant suite à l'administration d'un vaccin vivant (après exposition <i>in utero</i> à l'infliximab)*.
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</i>	
Rare :	Lymphome, lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, leucémie, mélanome, cancer du col de l'utérus.
Fréquence indéterminée :	Lymphome T hépatosplénique (principalement chez les adolescents et jeunes adultes de sexe masculin atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique), carcinome à cellules de Merkel, sarcome de Kaposi.
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Fréquent :	Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphadénopathie.
Peu fréquent :	Thrombocytopénie, lymphopénie, lymphocytose.
Rare :	Agranulocytose (y compris chez les nourrissons exposés <i>in utero</i> à l'infliximab), purpura thrombopénique thrombotique, pancytopénie, anémie hémolytique, purpura thrombopénique idiopathique.
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Fréquent :	Réactions allergiques du système respiratoire.

Peu fréquent :	Réaction anaphylactique, syndrome lupique, maladie sérique ou réaction de type réaction sérique.
Rare :	Choc anaphylactique, vascularite, réaction de type sarcoïdique.
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Peu fréquent :	Dyslipidémie.
<i>Affections psychiatriques</i>	
Fréquent :	Dépression, insomnie.
Peu fréquent :	Amnésie, agitation, confusion, somnolence, nervosité.
Rare :	Apathie.
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent :	Céphalée.
Fréquent :	Vertiges, étourdissement, hypoesthésie, paresthésie.
Peu fréquent :	Convulsion, neuropathie.
Rare :	Myélite transverse, atteintes démyélinisantes centrales (telles que sclérose en plaques et névrite optique), atteintes démyélinisantes périphériques (telles que syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie démyélinisante chronique inflammatoire et neuropathie multifocale motrice).
Fréquence indéterminée :	Accidents vasculaires cérébraux en association temporelle étroite avec les perfusions.
<i>Affections oculaires</i>	
Fréquent :	Conjonctivite.
Peu fréquent :	Kératite, œdème périorbital, orgelet.
Rare :	Endophtalmie.
Fréquence indéterminée :	Perte transitoire de la vue survenant pendant ou au cours des 2 heures suivant la perfusion.
<i>Affections cardiaques</i>	
Fréquent :	Tachycardie, palpitation.
Peu fréquent :	Insuffisance cardiaque (apparition ou aggravation), arythmie, syncope, bradycardie.
Rare :	Cyanose, épanchement péricardique.
Fréquence indéterminée :	Ischémie myocardique/infarctus du myocarde.
<i>Affections vasculaires</i>	
Fréquent :	Hypotension, hypertension, ecchymoses, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices.
Peu fréquent :	Ischémie périphérique, thrombophlébite, hématome.
Rare :	Insuffisance circulatoire, pétéchie, vasospasme.
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Très fréquent :	Infection des voies respiratoires hautes, sinusites.
Fréquent :	Infection des voies respiratoires basses (telle que bronchite, pneumonie), dyspnée, épistaxis.
Peu fréquent :	Œdème pulmonaire, bronchospasme, pleurésie, épanchement pleural.
Rare :	Pneumopathie interstitielle (incluant une maladie rapidement progressive, une fibrose pulmonaire et pneumopathie).
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent :	Douleur abdominale, nausée.
Fréquent :	Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, constipation.
Peu fréquent :	Perforation intestinale, sténose intestinale, diverticulite, pancréatite, chéilite.
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Fréquent :	Fonction hépatique anormale, transaminases élevées.
Peu fréquent :	Hépatite, lésions hépatocellulaires, cholécystite.

	Rare :	Hépatite auto-immune, jaunisse.
	Fréquence indéterminée :	Insuffisance hépatique.
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		
	Fréquent :	Apparition nouvelle ou aggravation de psoriasis, y compris atteinte pustuleuse de psoriasis (essentiellement palmo-plantaire), urticaire, rash, prurit, hypersudation, sécheresse cutanée, dermatite fongique, eczéma, alopecie.
	Peu fréquent :	Éruption bulleuse, séborrhée, rosacée, papillome de la peau, hyperkératose, pigmentation anormale de la peau.
	Rare :	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, furonculose, dermatose bulleuse à IgA linéaire (DBAL), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réactions lichénoïdes.
	Fréquence indéterminée :	Aggravation des symptômes de dermatomyosite.
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		
	Fréquent :	Arthralgie, myalgie, dorsalgie.
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		
	Fréquent :	Infection du tractus urinaire.
	Peu fréquent :	Pyélonéphrite.
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>		
	Peu fréquent :	Vaginite.
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		
	Très fréquent :	Réactions liées à la perfusion, douleur.
	Fréquent :	Douleur thoracique, fatigue, fièvre, réactions au site d'injection, frissons, œdème.
	Peu fréquent :	Mauvaise cicatrisation.
	Rare :	Lésions granulomateuses.
<i>Investigations</i>		
	Peu fréquent :	Auto-anticorps positifs.
	Rare :	Anomalies des fractions du complément.

* y compris la tuberculose bovine (infection disséminée par le BCG), voir rubrique 4.4

Description de certaines réactions indésirables au médicament

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 l'heure suivant la perfusion. Lors des études cliniques de Phase III, 18 % des patients traités par infliximab comparés à 5 % des patients traités par placebo ont présenté une réaction liée à la perfusion. Dans l'ensemble, une proportion plus élevée de patients ayant reçu l'infliximab en monothérapie a présenté une réaction liée à la perfusion comparée aux patients ayant reçu l'infliximab avec un traitement immunosuppresseur concomitant. 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. Parmi les patients traités par infliximab et ayant eu une réaction à la perfusion lors du traitement d'induction, jusqu'à la semaine 6, 27 % ont présenté une réaction à la perfusion lors du traitement d'entretien, de la semaine 7 à la semaine 54. Parmi les patients n'ayant pas eu de réaction à la perfusion lors du traitement d'induction, 9 % ont présenté une réaction à la perfusion lors du traitement d'entretien.

Dans une étude clinique menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les perfusions ont été administrées sur 2 heures pour les 3 premières perfusions. Pour les patients qui n'avaient pas présenté de réaction grave à la perfusion, la durée des perfusions suivantes pouvait être raccourcie

jusqu'à 40 minutes. Dans cette étude, soixante-six pour cent des patients (686 sur 1 040) ont reçu au moins une perfusion d'une durée raccourcie à 90 minutes ou moins et 44 % des patients (454 sur 1 040) ont reçu au moins une perfusion d'une durée raccourcie à 60 minutes ou moins. Chez les patients traités par infliximab qui ont reçu au moins une perfusion d'une durée raccourcie, des réactions à la perfusion sont survenues chez 15 % des patients et des réactions sévères à la perfusion sont survenues chez 0,4 % des patients.

Lors d'une étude clinique menée chez des patients atteints de la maladie de Crohn, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 16,6 % (27/163) des patients ayant reçu l'infliximab en monothérapie, chez 5 % (9/179) des patients ayant reçu l'infliximab en association avec l'azathioprine et chez 5,6 % (9/161) des patients ayant reçu l'azathioprine en monothérapie. Une réaction sévère liée à la perfusion (< 1 %) s'est produite chez un patient sous infliximab en monothérapie.

Depuis la commercialisation, des cas de réactions de type anaphylactiques, comprenant œdèmes laryngés/pharyngés et bronchospasmes sévères, et des convulsions ont été associés à l'administration d'infliximab (voir rubrique 4.4).

Des cas de perte transitoire de la vue survenant pendant ou au cours des deux heures suivant la perfusion d'infliximab ont été rapportés. Des événements (dont certains mortels) d'ischémie myocardique/infarctus et d'arythmie ont été rapportés, certains en association temporelle étroite avec la perfusion d'infliximab ; des accidents vasculaires cérébraux ont également été rapportés en association temporelle étroite avec la perfusion d'infliximab.

Les réactions à la perfusion suite à la ré-administration d'infliximab

Une étude clinique chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère a été conçue pour évaluer l'efficacité et la tolérance à long-terme du traitement d'entretien *versus* la réintroduction du traitement avec un schéma d'induction du traitement par infliximab (maximum de quatre perfusions aux semaines 0, 2, 6 et 14) suite à la reprise de la maladie. Les patients ne recevaient aucun traitement immunosuppresseur concomitant. Dans le bras réintroduction du traitement, 4 % (8/219) des patients ont présenté une réaction grave à la perfusion *versus* < 1 % (1/222) en traitement d'entretien. La majorité des réactions graves à la perfusion sont survenues au cours de la seconde perfusion à la semaine 2. L'intervalle entre la dernière dose d'entretien et la première dose de réintroduction du traitement variait entre 35 et 231 jours. Les symptômes comprenaient, sans être exhaustif, une dyspnée, une urticaire, un œdème facial, et une hypotension. Dans tous les cas, le traitement par infliximab a été interrompu et/ou d'autres traitements ont été instaurés avec une résolution complète des signes et des symptômes.

Hypersensibilité retardée

Lors des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité retardée étaient peu fréquentes et sont survenues après des intervalles sans infliximab de moins de 1 an. Lors des études dans le psoriasis, des réactions d'hypersensibilité retardée sont survenues précocement au cours du traitement. Les signes et symptômes comprenaient une myalgie et/ou une arthralgie accompagnée de fièvre et/ou rash, avec quelques patients qui ont connu un prurit, un œdème facial, un œdème des mains ou des lèvres, une dysphagie, une urticaire, un mal de gorge et une céphalée.

Il n'y a pas suffisamment de données sur l'incidence des réactions d'hypersensibilité retardée après des intervalles sans infliximab de plus de 1 an, mais des données limitées d'études cliniques suggèrent un risque accru d'hypersensibilité retardée avec un accroissement de l'intervalle sans infliximab (voir rubrique 4.4).

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, l'incidence des réactions de type réaction sérique 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 des réactions liées 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 14 % des patients sous traitement immunosuppresseur, et chez 24 % des patients sans traitement immunosuppresseur. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant les doses répétées recommandées en association avec le méthotrexate, 8 % des patients présentaient des anticorps dirigés contre l'infliximab. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique qui ont reçu 5 mg/kg avec ou sans méthotrexate, des anticorps sont apparus en tout chez 15 % des patients (des anticorps sont apparus chez 4 % des patients ayant reçu du méthotrexate et chez 26 % des patients n'ayant pas reçu de méthotrexate à l'inclusion). Chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont suivi un traitement d'entretien, des anticorps anti-infliximab sont survenus chez 3,3 % des patients sous traitement immunosuppresseur et chez 13,3 % des patients sans traitement immunosuppresseur. L'incidence des anticorps s'est révélée 2-3 fois supérieure chez les patients traités épisodiquement. 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. Chez les patients atteints de psoriasis traités par l'infliximab en traitement d'entretien sans immunomodulateurs concomitants, environ 28 % ont développé des anticorps dirigés contre l'infliximab (voir rubrique 4.4 : « Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité »).

Infections

Tuberculose, infections bactériennes, y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives, virales et autres infections opportunistes ont été observées chez des patients ayant reçu l'infliximab. Certaines de ces infections ont eu une issue fatale ; les infections opportunistes les plus fréquemment rapportées avec un taux de mortalité > 5 % comprennent la pneumocystose, la candidose, la listériose et l'aspergillose (voir rubrique 4.4).

Lors des études cliniques, 36 % des patients sous infliximab ont été traités pour des infections contre 25 % des patients sous placebo.

Lors des études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence d'infections sévères incluant une pneumonie était plus élevée dans le groupe de patients traités par l'infliximab plus méthotrexate que dans celui traité par méthotrexate seul, notamment aux doses de 6 mg/kg ou plus (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 miliaires et des tuberculoses avec localisation extra-pulmonaire ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Lors des études cliniques avec l'infliximab dans lesquelles 5 780 patients ont été traités, soit 5 494 années-patients, 5 cas de lymphomes et 26 cas de tumeurs non lymphomateuses ont été détectés *versus* aucun lymphome et 1 tumeur non lymphomateuse chez les 1 600 patients traités par le placebo soit 941 années patients.

Lors du suivi à long terme sur 5 ans des études cliniques avec infliximab, soit 6 234 années-patients (3 210 patients), 5 cas de lymphomes et 38 cas de tumeurs non lymphomateuses ont été rapportés.

Des cas de tumeurs malignes, y compris des lymphomes, ont aussi été rapportés dans le cadre de la commercialisation (voir rubrique 4.4).

Dans une étude clinique exploratoire impliquant des patients atteints d'une BPCO modérée à sévère qui étaient soit d'actuels fumeurs soit d'ex-fumeurs, 157 patients adultes ont été traités par infliximab à des doses similaires à celles utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn. Neuf de ces patients ont développé des pathologies malignes, incluant 1 lymphome. La durée médiane de suivi était de 0,8 an (incidence 5,7 % [IC à 95 % : 2,65 %-10,6 %]. Il a été rapporté une pathologie maligne parmi 77 patients du groupe contrôle (durée médiane du suivi 0,8 an ; incidence 1,3 % [IC à 95 % : 0,03 %-7,0 %]). La majorité des tumeurs malignes se sont développées dans le poumon ou le cerveau et les voies aéro-digestives supérieures.

Une étude de cohorte rétrospective basée sur la population générale a montré une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées par infliximab comparées aux patientes naïves de produits biologiques ou à la population générale, y compris chez les femmes de plus de 60 ans (voir rubrique 4.4).

De plus, depuis la commercialisation, des cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez des patients traités par infliximab, une grande majorité de ces cas survenant dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux chez des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque

Dans une étude de Phase II évaluant l'infliximab dans l'ICC, une mortalité plus élevée due à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque a été constatée chez les patients traités par infliximab, 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 ≤ 35 %) ont été traités par 3 perfusions d'infliximab à 5 mg/kg, 10 mg/kg, ou par du placebo pendant plus de 6 semaines. A la 38^{ème} semaine, 9 des 101 patients traités par infliximab (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 infliximab, avec ou sans facteurs de risque identifiables. Des cas de nouvelle 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.

Atteintes hépato-biliaires

Lors des études cliniques, des élévations légères ou modérées des ALAT et ASAT ont été observées chez des patients ayant reçu l'infliximab, sans progression vers une atteinte hépatique sévère. Des élévations d'ALAT ≥ 5 x limite normale supérieure (LNS) ont été observées (voir tableau 2). Des élévations d'aminotransférases ont été observées (ALAT plus que ASAT) chez une plus grande proportion de patients ayant reçu l'infliximab que ceux des groupes de contrôle, qu'ils aient été traités par infliximab en monothérapie ou en association avec d'autres agents immunosuppresseurs. La plupart des valeurs anormales d'aminotransférases étaient transitoires ; cependant, un petit nombre de patients ont connu des élévations plus prolongées. En général, les patients qui développaient des élévations des ALAT et ASAT étaient asymptomatiques, et les valeurs anormales diminuaient ou revenaient à la normale qu'ils continuaient le traitement par infliximab, l'arrêtaient ou qu'on leur changeait leur traitement concomitant. Durant la surveillance depuis la commercialisation, des cas de jaunisse et d'hépatites, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été rapportés chez des patients sous infliximab (voir rubrique 4.4).

Tableau 2
Proportion de patients avec une activité des ALAT augmentée lors des études cliniques

Indication	Nombre de patients ³		Période de suivi médiane (sem) ⁴		≥ 3 x LNS		≥ 5 x LNS	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab
Polyarthrite rhumatoïde ¹	375	1 087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Maladie de Crohn ²	324	1 034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Maladie de Crohn pédiatrique	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Rectocolite hémorragique	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Rectocolite hémorragique pédiatrique	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Spondylarthrite ankylosante	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Rhumatisme psoriasique	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriasis en plaques	281	1 175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

¹ Les patients sous placebo ont reçu du méthotrexate alors que les patients sous infiximab ont reçu en même temps de l'infiximab et du méthotrexate.

² Les patients sous placebo dans les deux études de phase III dans la maladie de Crohn ont reçu une dose initiale de 5 mg/kg d'infiximab au début de l'étude, puis ont reçu du placebo durant la phase d'entretien. Les patients randomisés dans le groupe d'entretien par placebo et par la suite transférés dans le groupe infiximab ont été inclus dans le groupe infiximab pour l'analyse des ALAT. Dans l'étude de phase IIIb menée chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les patients du groupe placebo ont reçu 2,5 mg/kg/jour d'azathioprine comme traitement de contrôle actif en plus des perfusions de placebo d'infiximab.

³ Nombre de patients évalués pour les ALAT.

⁴ La période de suivi médiane repose sur le nombre de patients traités.

Anticorps antinucléaires (AAN)/anticorps anti-ADN double-brin (dbADN)

Lors des études cliniques, environ la moitié des patients traités par infiximab 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 infiximab contre 0 % des patients traités par placebo. À la dernière évaluation, 57 % des patients traités par infiximab sont restés anti-dbADN positifs. Les cas de lupus et de syndromes type lupus restent cependant peu fréquents (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile

L'infiximab a été étudié lors d'une étude clinique chez 120 patients (moyenne d'âge : 4-17 ans) atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile active malgré un traitement par méthotrexate. Les patients ont reçu 3 ou 6 mg/kg d'infiximab à raison de 3 doses d'induction (aux semaines 0, 2, 6 ou aux semaines 14, 16, 20 respectivement) suivies d'un traitement d'entretien toutes les 8 semaines, en association avec le méthotrexate.

Réactions à la perfusion

Des réactions à la perfusion sont survenues chez 35 % des patients atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile ayant reçu 3 mg/kg d'infiximab comparé à 17,5 % chez les patients ayant reçu 6 mg/kg. Dans le groupe infiximab 3 mg/kg, 4 sur 60 patients ont eu une réaction sévère à la perfusion et 3 patients ont rapporté une possible réaction anaphylactique (dont 2 faisaient partie des réactions sévères à la

perfusion). Dans le groupe infliximab 6 mg/kg, 2 des 57 patients ont eu une réaction sévère à la perfusion, dont un a pu avoir une réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Des anticorps anti-infliximab se sont développés chez 38 % des patients ayant reçu 3 mg/kg comparé à 12 % des patients ayant reçu 6 mg/kg. Les dosages d'anticorps étaient notablement plus élevés pour le groupe 3 mg/kg que pour le groupe 6 mg/kg.

Infections

Des infections sont survenues chez 68 % (41/60) des enfants ayant reçu 3 mg/kg pendant 52 semaines, 65 % (37/57) des enfants ayant reçu de l'infliximab à 6 mg/kg pendant 38 semaines et 47 % (28/60) des enfants ayant reçu du placebo pendant 14 semaines (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique atteinte de maladie de Crohn

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus souvent chez les enfants atteints de maladie de Crohn (voir rubrique 5.1) que chez les adultes atteints de maladie de Crohn : anémie (10,7 %), sang dans les selles (9,7 %), leucopénie (8,7 %), bouffée vasomotrice (8,7 %), infection virale (7,8 %), neutropénie (6,8 %), infection bactérienne (5,8 %), et réactions allergiques des voies respiratoires (5,8 %). De plus, des fractures osseuses (6,8 %) ont été rapportées, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie. D'autres effets spécifiques sont discutés ci-dessous.

Réactions liées à la perfusion

Dans l'étude dans la maladie de Crohn pédiatrique, 17,5 % des patients randomisés ont présenté 1 ou plusieurs réactions à la perfusion. Il n'y a pas eu de réactions sévères à la perfusion, et 2 sujets dans l'étude dans la maladie de Crohn pédiatrique ont eu des réactions anaphylactiques non sévères.

Immunogénicité

Des anticorps anti-infliximab ont été détectés chez 3 (2,9 %) enfants.

Infections

Dans l'étude dans la maladie de Crohn pédiatrique, des infections ont été rapportées chez 56,3 % des patients randomisés traités par infliximab. Les infections ont été rapportées plus souvent chez les patients qui ont reçu des perfusions toutes les 8 semaines par rapport à ceux les recevant toutes les 12 semaines (73,6 % et 38,0 %, respectivement), alors que des infections sévères ont été rapportées chez 3 sujets dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 8 semaines et chez 4 sujets dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 12 semaines. Les infections les plus couramment rapportées ont été les infections des voies respiratoires hautes et les pharyngites, et les infections sévères les plus couramment rapportées ont été des abcès. Trois cas de pneumonie (1 sévère) et 2 cas de zona (tous deux non sévères) ont été rapportés.

Population pédiatrique atteinte de rectocolite hémorragique

Dans l'ensemble, les réactions indésirables rapportées dans l'étude dans la rectocolite hémorragique pédiatrique et dans les études dans la rectocolite hémorragique chez l'adulte étaient généralement cohérentes. Dans l'étude dans la rectocolite hémorragique pédiatrique, les réactions indésirables les plus fréquentes étaient : infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite, douleur abdominale, fièvre et maux de tête. L'évènement indésirable le plus fréquent était l'aggravation de la rectocolite hémorragique, dont l'incidence était plus importante chez les patients traités toutes les 12 semaines que chez les patients traités toutes les 8 semaines.

Réactions liées à la perfusion

Dans l'ensemble, 8 (13,3 %) des 60 patients traités ont présenté une ou plusieurs réactions à la perfusion, dont 4 des 22 (18,2 %) patients recevaient des perfusions toutes les 8 semaines et 3 des 23 (13,0 %) patients recevaient des perfusions toutes les 12 semaines en traitement d'entretien. Aucune réaction grave à la perfusion n'a été rapportée. Toutes les réactions à la perfusion étaient d'intensité légère ou modérée.

Immunogénicité

Des anticorps anti-infliximab ont été détectés chez 4 (7,7 %) patients au cours des 54 semaines.

Infections

Des infections ont été rapportées chez 31 (51,7 %) des 60 patients traités dans l'étude dans la rectocolite hémorragique pédiatrique et 22 (36,7 %) patients ont nécessité un traitement antimicrobien oral ou parentéral. La proportion de patients atteints d'infections dans l'étude dans la rectocolite hémorragique pédiatrique était similaire à celle dans l'étude dans la maladie de Crohn pédiatrique mais supérieure à celle dans les études dans la rectocolite hémorragique chez l'adulte. L'incidence globale des infections dans l'étude dans la rectocolite hémorragique pédiatrique était de 13/22 (59 %) dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 8 semaines et de 14/23 (60,9 %) dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 12 semaines. Les infections des voies respiratoires supérieures (7/60 [12 %]) et les pharyngites (5/60 [8 %]) ont été les infections du système respiratoire les plus fréquemment rapportées. Des infections graves ont été rapportées chez 12 % (7/60) de l'ensemble des patients traités.

Dans cette étude, il y avait plus de patients âgés de 12 à 17 ans que de patients âgés de 6 à 11 ans (45/60 [75 %] *versus* 15/60 [25 %]). Bien que le nombre de patients dans chacun des sous-groupes soit insuffisant pour tirer des conclusions définitives sur les effets de l'âge sur la tolérance, une proportion plus importante d'effets indésirables graves et d'arrêt d'étude pour cause d'effets indésirables a été rapportée chez les patients les plus jeunes que chez les patients les plus âgés. Bien que la proportion d'infections soit aussi plus élevée chez les patients les plus jeunes, en ce qui concerne les infections graves, leur proportion était similaire dans les deux groupes d'âge. Dans l'ensemble, les proportions d'effets indésirables et de réactions à la perfusion étaient similaires entre les groupes d'âge de 6 à 11 ans et 12 à 17 ans.

Expérience post-commercialisation

Depuis la commercialisation des effets indésirables spontanés sévères avec l'infliximab chez les enfants ont inclus des tumeurs malignes comprenant des lymphomes T hépatospléniques, des anomalies transitoires des enzymes hépatiques, des syndromes type lupus, et des auto-anticorps positifs (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Informations supplémentaires concernant des populations spéciales

Sujets âgés

Lors des études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des infections graves était plus importante chez les patients de 65 ans et plus traités par infliximab plus methotrexate (11,3 %) que celle chez les patients de moins de 65 ans (4,6 %). Chez les patients traités par methotrexate seul, l'incidence des infections graves était de 5,2 % chez les patients de 65 ans et plus, comparée à 2,7 % chez les patients de moins de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF α), code ATC : L04AB02.

Zessly est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Mécanisme d'action

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF α mais pas à la lymphotoxine α (TNF β).

Effets pharmacodynamiques

L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNF α 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 α humain et lorsqu'il est administré après l'apparition de la maladie, il a permis aux articulations lésées de cicatriser. *In vivo*, l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF α humain, processus qui équivaut à la perte de bioactivité du TNF α .

Des concentrations élevées en TNF α 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), et des taux augmentés d'hémoglobine chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui avaient une hémoglobinémie réduite, 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. Chez les patients atteints de psoriasis, le traitement par infliximab a conduit à une diminution de l'inflammation de l'épiderme et à une normalisation de la différenciation des kératinocytes des plaques de psoriasis. Dans le rhumatisme psoriasique, un traitement à court terme par infliximab a réduit le nombre de cellules T et de vaisseaux sanguins dans le synovium et la peau psoriasique.

L'examen histologique des biopsies coliques, obtenues avant et 4 semaines après administration d'infliximab, a révélé une importante réduction du TNF α 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

infiximab 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 infiximab. D'après l'analyse des mononucléaires de la lamina propria obtenue par biopsie de la muqueuse intestinale, le traitement par infiximab entraîne une réduction du nombre de cellules capables d'exprimer le TNF_{α} et l'interféron- γ . Des études histologiques complémentaires ont montré que le traitement par infiximab réduisait l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin ainsi que la présence de marqueurs d'inflammation sur ces sites. Les études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont démontré une cicatrisation des muqueuses chez les patients traités par infiximab.

Efficacité et sécurité cliniques

Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte

L'efficacité de l'infiximab a été évaluée lors de deux études cliniques pivot, multicentriques, randomisées, en double-aveugle. Dans les deux études, l'utilisation concomitante de doses stables d'acide folique, de corticoïdes oraux (≤ 10 mg/jour) et/ou de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 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 l'étude 1 [décrite ci-dessous], landmark ACR-N pour l'étude 2 [décrite ci-dessous]), 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'ACR20, 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 1 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'infiximab 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'infiximab 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'infiximab 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'infiximab 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, étude 1

	Placebo ^a	infliximab ^b				Tous groupes infliximab confondus ^b
		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 (%) ^c	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Score total ^d (score de Sharp modifié par van der Heijde)						
Variation par rapport aux valeurs initiales (Moyenne ± SD ^e)	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 ^c (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 (%) ^c	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 ^c (patients évalués)	87	86	85	87	81	339
Moyenne ± SD ^c	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 (≤ 10 mg/jour) et/ou d'AINS 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 AINS.

^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 2 a évalué les réponses à la semaine 54 chez 1 004 patients naïfs au méthotrexate présentant une polyarthrite rhumatoïde active 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/semaine 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 l'étude 2, 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 structurales et les capacités fonctionnelles à la semaine 54, étude 2

	Placebo + MTX	infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Combiné
Patients randomisés	282	359	363	722
Amélioration de l'ACR en pourcentage				
Moyenne ± SD ^a	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 ^b				
Moyenne ± SD ^a	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 ^c				
Moyenne ± SD ^d	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.

Les données soutenant l'ajustement posologique dans la polyarthrite rhumatoïde proviennent des études 1, 2 et 3. L'étude 3 était une étude de tolérance randomisée, multicentrique, en double-aveugle, avec 3 bras, sur des groupes parallèles. Sur l'un des bras de l'étude (groupe 2, n = 329), les patients qui avaient une réponse inadéquate étaient autorisés à des ajustements de dose par paliers de 1,5 mg/kg, à partir de 3 jusqu'à 9 mg/kg. La majorité (67 %) de ces patients n'ont pas nécessité d'ajustement de dose. Parmi les patients qui ont nécessité un ajustement de dose, 80 % ont obtenu une réponse clinique et la majorité d'entre eux (64 %) n'ont eu besoin que d'un ajustement de 1,5 mg/kg.

Maladie de Crohn chez l'adulte

Traitement d'induction dans la maladie de Crohn active, modérée à 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 ces traitements.

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 la prise des médicaments 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.

À la semaine 4, après administration d'une dose unique, 22/27 (81 %) patients traités par infliximab à la dose de 5 mg/kg ont montré une réponse clinique *versus* 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, modérée à sévère chez l'adulte

L'efficacité de perfusions répétées d'infliximab a été évaluée au cours d'une étude clinique de 1 an (étude 4). Un total de 573 patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère (CDAI $\geq 220 \leq 400$) ont reçu une perfusion unique de 5 mg/kg à la semaine 0. Sur les 580 patients inclus, 178 (30,7 %) étaient définis comme ayant une maladie sévère (score CDAI > 300 avec un traitement concomitant par corticoïde et/ou immunosuppresseur) et correspondaient à la population définie dans l'indication (voir rubrique 4.1). À la semaine 2, la réponse clinique de tous les patients a été évaluée et les patients ont été randomisés dans l'un des 3 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. Les 3 groupes ont reçu des perfusions répétées aux semaines 2, 6, puis toutes les 8 semaines.

Sur les 573 patients randomisés, 335 (58 %) ont présenté une réponse clinique à la semaine 2. Ces patients ont été classés dans le groupe des répondeurs à la semaine 2 et ont été inclus à l'analyse principale (voir Tableau 5). Parmi les patients classés comme non répondeurs à la semaine 2, 32 % (26/81) du groupe d'entretien recevant le placebo et 42 % (68/163) du groupe infliximab ont présenté une réponse clinique à la semaine 6. Par la suite, il n'y avait pas de différence entre les groupes dans le nombre de répondeurs tardifs.

Les critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients en rémission clinique (CDAI < 150) à la semaine 30 et le délai de perte de réponse tout au long des 54 semaines. Une réduction des corticoïdes était permise après la semaine 6.

Tableau 5
Effets sur les taux de réponse et de rémission chez les patients atteints de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, données issues de l'étude 4 (Répondeurs à la semaine 2)

	Étude 4 (Répondeurs à la semaine 2)		
	% de patients		
	Traitement d'entretien par placebo (n = 110)	Traitement d'entretien par 5 mg/kg d'infliximab (n = 113) (valeur p)	Traitement d'entretien par 10 mg/kg d'infliximab (n = 112) (valeur p)
Délai médian de perte de réponse tout au long des 54 semaines	19 semaines	38 semaines (0,002)	> 54 semaines (< 0,001)
Semaine 30			
Réponse clinique ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Rémission clinique	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Rémission sans corticoïdes	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Semaine 54			
Réponse clinique ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Rémission clinique	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Rémission durable sans corticoïdes ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

^a Diminution du CDAI ≥ 25 % et ≥ 70 points.

^b CDAI < 150 aux semaines 30 et 54, et sans administration de corticoïdes au cours des 3 mois précédant la semaine 54 parmi les patients qui recevaient des corticoïdes au début de l'étude.

À partir de la semaine 14, les patients qui avaient répondu au traitement, mais qui ont par la suite perdu leur bénéfice clinique, ont été autorisés à prendre une dose de 5 mg/kg d'infliximab supérieure à celle qui leur avait été initialement attribuée. Quarante-vingt-neuf pour cent (50/56) des patients ayant perdu la réponse clinique pendant le traitement d'entretien par 5 mg/kg d'infliximab après la semaine 14 ont répondu au traitement par 10 mg/kg d'infliximab.

Une amélioration des paramètres de qualité de vie et une diminution des hospitalisations dues à la maladie ainsi que le recours aux corticoïdes ont été observés chez les groupes de traitement d'entretien par infliximab comparés au groupe d'entretien par placebo aux semaines 30 et 54.

L'infliximab avec ou sans azathioprine a été évalué lors d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, *versus* un comparateur actif (SONIC) chez 508 patients adultes atteints de la maladie de Crohn dans sa forme modérée à sévère (CDAI $\geq 220 \leq 450$), naïfs d'agents biologiques ainsi que d'immunosuppresseurs et dont la durée médiane de la maladie était de 2,3 ans. À l'inclusion 27,4 % des patients recevaient des corticoïdes par voie systémique, 14,2 % du budésonide et 54,3 % du 5-ASA. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'azathioprine en monothérapie, soit de l'infliximab en monothérapie ou de l'infliximab et de l'azathioprine en association. L'infliximab a été administré à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6, puis toutes les 8 semaines. L'azathioprine a été donnée à une dose de 2,5 mg/kg par jour.

Le critère principal de l'étude était la rémission clinique sans corticoïde à la semaine 26, défini par des patients en rémission clinique (CDAI < 150) qui n'ont pas reçu de corticoïde oral (prednisolone ou équivalent) ou de budésonide à une dose > 6 mg/jour pendant au moins 3 semaines. Voir les résultats dans le Tableau 6. La proportion de patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 26 était significativement plus élevée dans le groupe infliximab et azathioprine en association (43,9 %, $p < 0,001$) et le groupe infliximab en monothérapie (30,1 %, $p = 0,023$) que dans le groupe azathioprine en monothérapie (16,5 %).

Tableau 6
Pourcentage de patients atteints de la maladie de Crohn ayant obtenu une rémission clinique sans corticoïde à la semaine 26

	Azathioprine en monothérapie	Infliximab en monothérapie	Infliximab + azathioprine en association
Semaine 26			
Tous les patients randomisés	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96/169) ($p < 0,001$)*

* Les valeurs de p représentent chaque groupe de traitement par infliximab *vs.* azathioprine en monothérapie.

Des tendances similaires dans l'obtention d'une rémission clinique sans corticoïde ont été observées à la semaine 50. De plus, une amélioration de la qualité de vie mesurée par IBDQ a été observée avec l'infliximab.

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 de ces 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, et 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 ≥ 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 de médicaments ou 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 (étude clinique 5). Un total de 306 patients ont reçu 3 doses de 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. À l'inclusion, 87 % des patients avaient des fistules périanales, 14 % des fistules abdominales, 9 % des fistules rectovaginales. Le score CDAI médian était de 180. À la semaine 14, la réponse clinique a été évaluée chez 282 patients qui ont été randomisés pour recevoir soit du placebo, soit 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

Le critère d'évaluation principal qui était le délai entre la randomisation et la perte de réponse (voir Tableau 7) a été analysé chez les répondeurs à la semaine 14 (195/282). Une réduction des corticoïdes était permise après la semaine 6.

Tableau 7
Effets sur le taux de réponse chez les patients atteints de la maladie de Crohn fistulisée, données issues de l'étude 5 (Répondeurs à la semaine 14)

	Étude 5 (Répondeurs à la semaine 14)		
	Traitement d'entretien par placebo (n = 99)	Traitement d'entretien par infliximab (5 mg/kg) (n = 96)	Valeur p
Délai médian de perte de réponse tout au long des 54 semaines	14 semaines	> 40 semaines	< 0,001
Semaine 54			
Réponse sur les fistules (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Réponse complète sur les fistules (%) ^b	19,4	36,3	0,009

^a Diminution de ≥ 50 % du nombre de fistules avec écoulement par rapport aux valeurs initiales sur une période ≥ 4 semaines.

^b Absence totale de fistules avec écoulement.

À partir de la semaine 22, les patients qui avaient initialement répondu au traitement, mais qui ont par la suite perdu leur réponse, ont été éligibles à un nouveau traitement actif toutes les 8 semaines à une dose de 5 mg/kg d'infliximab supérieure à celle qui leur avait été initialement attribuée. Chez les patients du groupe traités par 5 mg/kg d'infliximab ayant changé de traitement en raison d'une perte de réponse sur les fistules après la semaine 22, 57 % (12/21) ont répondu au nouveau traitement par 10 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines.

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.

Le traitement d'entretien par infliximab toutes les 8 semaines a réduit significativement les hospitalisations et les interventions chirurgicales dues à la maladie par rapport au placebo. Par ailleurs, une diminution de la prise de corticoïdes et des améliorations de la qualité de vie ont été observées.

Rectocolite hémorragique chez l'adulte

L'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été évaluées au cours de deux études cliniques (études 6 et 7) randomisées, en double-aveugle, contre placebo, chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère (score de Mayo de 6 à 12 dont un score ≥ 2 pour l'endoscopie) ayant une réponse clinique inadéquate aux traitements conventionnels [corticoïdes oraux, aminosalicyles et/ou immunomodulateurs (6-mercaptopurine, azathioprine)]. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylates oraux, de corticoïdes, et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées. Dans les deux études, les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo, soit de l'infliximab 5 mg/kg ou infliximab 10 mg/kg aux semaines 0, 2, 6, 14 et 22, et dans l'étude 6 aux semaines 30, 38, et 46. Une réduction des corticoïdes était permise après la semaine 8.

Tableau 8
Effets sur la réponse clinique chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère, la rémission clinique et la cicatrisation des muqueuses aux semaines 8 et 30. Données groupées des études 6 et 7.

	influximab			
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Tous groupes confondus
Patients randomisés	244	242	242	484
Pourcentage de patients en réponse clinique et en réponse clinique durable				
Réponse clinique à la semaine 8 ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Réponse clinique à la semaine 30 ^a	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Réponse durable (Réponse clinique à la fois à la semaine 8 et semaine 30) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Pourcentage de patients en rémission clinique et en rémission clinique durable				
Rémission clinique à la semaine 8 ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Rémission clinique à la semaine 30 ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Rémission durable (en rémission à la fois à la semaine 8 et semaine 30) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Pourcentage de patients avec une cicatrisation des muqueuses				
Cicatrisation des muqueuses à la semaine 8 ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Cicatrisation des muqueuses à la semaine 30 ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

^a $p < 0,001$, pour chaque groupe de traitement par infliximab vs. Placebo.

L'efficacité de l'infliximab a été évaluée dans l'étude 6 durant 54 semaines. À la semaine 54, la proportion de patients dans le groupe infliximab toutes doses confondues ayant montré une réponse clinique est de 44,9 % comparé à 19,8 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Le taux de rémission clinique et de cicatrisation des muqueuses est plus important dans le groupe de patients recevant de l'infliximab toutes doses confondues comparé au groupe placebo à la semaine 54 (34,6 % vs. 16,5 %, $p < 0,001$ et 46,1 % vs 18,2 %, $p < 0,001$, respectivement). Les proportions de patients en réponse durable ou rémission durable à la semaine 54, étaient plus élevées dans le groupe infliximab toutes doses confondues comparé au groupe placebo (37,9 % vs. 14,0 %, $p < 0,001$; et 20,2 % vs 6,6 %, $p < 0,001$, respectivement).

Un taux plus élevé de patients était susceptible d'arrêter les corticoïdes tout en restant en rémission clinique dans le groupe infliximab toutes doses confondues comparé au groupe placebo à la semaine 30 (22,3 % vs. 7,2 %, $p < 0,001$, données poolées de l'étude 6 et de l'étude 7) comme à la semaine 54 (21,0 % vs. 8,9 %, $p = 0,022$, données de l'étude 6).

Les données poolées issues de l'étude 6 et de l'étude 7, et leurs extensions, analysées depuis l'inclusion et ceci pendant 54 semaines, ont montré, sous traitement par infliximab, une réduction des

hospitalisations et des actes chirurgicaux imputables à la rectocolite hémorragique. Le nombre d'hospitalisations liées à la rectocolite hémorragique était significativement plus faible dans les groupes de traitement par infliximab 5 et 10 mg/kg que dans le groupe placebo (nombre moyen d'hospitalisations pour 100 patients-années : 21 et 19 vs. 40 dans le groupe placebo ; $p = 0,019$ et $p = 0,007$, respectivement). Le nombre d'actes chirurgicaux liés à la rectocolite hémorragique était également plus faible dans les groupes de traitement par infliximab 5 et 10 mg/kg que dans le groupe placebo (nombre moyen d'actes chirurgicaux pour 100 patients-années : 22 et 19 vs. 34 ; $p = 0,145$ et $p = 0,022$, respectivement).

La proportion de patients ayant subi une colectomie à n'importe quel moment durant les 54 semaines qui ont suivi la première perfusion du produit à l'étude, a été déterminée et poolée à partir de l'étude 6 et de l'étude 7 et leurs extensions. Moins de patients ont subi de colectomie dans le groupe de traitement par infliximab 5 mg/kg (28/242 ou 11,6 % [NS]) et dans le groupe de traitement par infliximab 10 mg/kg (18/242 ou 7,4 % [$p = 0,011$]) que dans le groupe placebo (36/244 ; 14,8 %).

La réduction de l'incidence de la colectomie a été également évaluée dans une autre étude randomisée en double-aveugle chez des patients hospitalisés ($n = 45$) ayant une rectocolite hémorragique modérée à sévère qui n'ont pas répondu aux corticoïdes intraveineux et qui étaient par conséquent à un risque plus élevé de colectomie. Un nombre significativement plus faible de colectomies est apparu au cours des 3 mois d'étude chez les patients qui ont reçu une dose unique de 5 mg/kg d'infliximab en comparaison aux patients qui ont reçu du placebo (29,2 % vs. 66,7 % respectivement, $p = 0,017$).

Dans l'étude 6 et l'étude 7, l'infliximab a amélioré la qualité de vie des patients, ce qui a été confirmé à la fois par une amélioration statistiquement significative d'un outil de mesure spécifique à la maladie, l'IBDQ et par l'amélioration de la forme abrégée du questionnaire général SF-36 à 36 items.

Spondylarthrite ankylosante chez l'adulte

L'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été évaluées au cours de deux études (études 8 et 9) multicentriques, en double-aveugle, contrôlées contre placebo chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante active (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] score ≥ 4 et douleur rachidienne ≥ 4 sur une échelle de 1-10).

Dans la première étude (étude 8), qui a eu une phase en double-aveugle de 3 mois, 70 patients ont reçu soit 5 mg/kg d'infliximab soit du placebo aux semaines 0, 2, 6 (35 patients dans chaque groupe). À la semaine 12, les patients du groupe placebo ont changé leur traitement pour de l'infliximab 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54. Après la première année de l'étude, 53 patients ont poursuivi une phase d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 102.

Dans la seconde étude clinique (étude 9), 279 patients ont été randomisés pour recevoir soit du placebo (Groupe 1, $n = 78$), soit 5 mg/kg d'infliximab (groupe 2, $n = 201$) aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 24. Ensuite, tous les patients ont poursuivi sous infliximab toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. Les patients du Groupe 1 ont reçu 5 mg/kg d'infliximab. Dans le Groupe 2, à partir de la perfusion de la semaine 36, les patients qui avaient un BASDAI ≥ 3 lors de deux visites consécutives, ont reçu alors 7,5 mg/kg d'infliximab toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96.

Dans la seconde étude clinique (étude 9), l'amélioration des signes et symptômes était observée dès la semaine 2. À la semaine 24, le nombre de répondeurs ASAS 20 était de 15/78 (19 %) dans le groupe placebo, et de 123/201 (61 %) dans le groupe infliximab 5 mg/kg ($p < 0,001$). Dans le groupe 2, 95 patients ont poursuivi à 5 mg/kg toutes les 6 semaines. À la semaine 102, 80 patients étaient toujours sous traitement par infliximab et parmi eux, 71 (89 %) étaient répondeurs ASAS 20.

Dans la première étude (étude 8), l'amélioration des signes et symptômes était également observée dès la semaine 2. À la semaine 12, le nombre de répondeurs BASDAI 50 était de 3/35 (9 %) dans le groupe placebo, et de 20/35 (57 %) dans le groupe infliximab 5 mg/kg ($p < 0,01$). 53 patients ont

poursuivi à 5 mg/kg toutes les 6 semaines. À la semaine 102, 49 patients étaient toujours sous traitement par infliximab et parmi eux, 30 (61 %) étaient répondeurs BASDAI 50.

Dans les deux études, la fonction physique et la qualité de vie mesurées par BASFI et la composante physique du score SF-36 ont été également améliorées de façon significative.

Rhumatisme psoriasique chez l'adulte

L'efficacité et la tolérance ont été évaluées au cours de deux études multicentriques, en double-aveugle, contrôlées contre placebo chez des patients atteints de rhumatisme psoriasiques (études 10 et 11).

Dans la première étude clinique (étude 10), l'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été étudiées chez 104 patients atteints d'un rhumatisme psoriasique polyarticulaire actif. 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). À 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. Après la première année de l'étude, 78 patients ont poursuivi dans une phase d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 98.

Dans la seconde étude clinique (étude 11), l'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été étudiées chez 200 patients atteints d'un rhumatisme psoriasique actif (≥ 5 articulations enflées et ≥ 5 articulations douloureuses). Quarante-six pour cent des patients avaient des doses stables de méthotrexate (≤ 25 mg/semaine). Durant la phase de 24 semaines en double-aveugle, les patients ont reçu soit 5 mg/kg d'infliximab soit du placebo aux semaines 0, 2, 6, 14 et 22 (100 patients dans chaque groupe). À la semaine 16, 47 patients sous placebo ayant < 10 % d'amélioration par rapport à l'inclusion en ce qui concerne les articulations enflées et douloureuses sont passés dans le groupe d'induction avec infliximab (échappement précoce). À la semaine 24, tous les patients sous placebo passèrent dans le groupe d'induction avec infliximab. L'administration chez tous les patients se poursuivit jusqu'à la semaine 46.

Les résultats clés d'efficacité pour l'étude 10 et l'étude 11 chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique actif sont montrés dans le Tableau 9 ci-après :

Tableau 9
Effets sur ACR et PASI chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, données issues de l'étude 10 et de l'étude 11

	Étude 10			Étude 11*		
	Placebo (semaine 16)	infliximab (semaine 16)	infliximab (semaine 98)	Placebo (semaine 24)	infliximab (semaine 24)	infliximab (semaine 54)
Patients randomisés	52	52	N/A ^a	100	100	100
Réponse ACR (% de patients)						
N	52	52	78	100	100	100
Réponse ACR 20*	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
Réponse ACR 50*	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41(41 %)	33 (33 %)
Réponse ACR 70*	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
Réponse PASI (% de patients) ^b						
N				87	83	82
Réponse PASI 75**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* Analyse en ITT où les sujets pour lesquels des données étaient manquantes ont été inclus comme non répondants.

^a Les données à la semaine 98 pour l'étude 10 comprennent les patients sous placebo qui sont passés sous infliximab et ceux sous infliximab qui sont entrés dans la phase d'extension en ouvert.

^b Basés sur les patients ayant un PASI $\geq 2,5$ à l'inclusion pour l'étude 10, et les patients ayant un psoriasis impliquant une surface corporelle $\geq 3\%$ à l'inclusion pour l'étude 11.

** La réponse PASI 75 pour l'étude 10 n'était pas incluse en raison d'un N faible ; $p < 0,001$ pour l'infliximab vs. placebo à la semaine 24 pour l'étude 11.

Dans l'étude 10 et l'étude 11 chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, les réponses cliniques ont été observées dès la semaine 2 et ont été maintenues respectivement tout au long des semaines 98 et 54. L'efficacité a été démontrée avec ou sans méthotrexate en association. 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 changements radiographiques ont été évalués dans l'étude 11. Des radiographies des mains et des pieds ont été réalisées au début de l'étude, puis aux semaines 24 et 54. Le traitement par infliximab a ralenti la destruction articulaire périphérique comparé au traitement par placebo à la semaine 24 du critère principal d'évaluation, mesuré par la variation du score vdH-S total modifié par rapport aux valeurs initiales (le score moyen \pm SD a été de $0,82 \pm 2,62$ dans le groupe placebo contre $-0,70 \pm 2,53$ dans le groupe infliximab ; $p < 0,001$). Dans le groupe infliximab, la variation moyenne du score vdH-S total modifié est restée inférieure à 0 à la semaine d'évaluation 54.

Les patients du groupe infliximab ont montré une amélioration significative des capacités fonctionnelles mesurée par le HAQ. Une amélioration significative de la qualité de vie a aussi bien été démontrée que mesurée par les scores résumés des composantes physiques et mentales du SF-36 dans l'étude 11.

Psoriasis chez l'adulte

L'efficacité de l'infliximab a été évaluée au cours de deux études multicentriques, randomisées, en double-aveugle (études 12 et 13). Les patients dans les deux études avaient du psoriasis en plaques ($\geq 10\%$ de la surface corporelle et un score *Psoriasis Area and Severity Index [PASI]* ≥ 12). Le critère principal dans les deux études était le pourcentage de patients qui avaient amélioré de 75 % leur PASI entre l'inclusion et la semaine 10.

L'étude 12 a évalué l'efficacité du traitement d'induction par l'infliximab chez 249 patients atteints de psoriasis en plaques qui avaient reçu auparavant une puvathérapie ou un traitement systémique. Les patients ont reçu des perfusions d'infliximab soit de 3 ou 5 mg/kg soit de placebo aux semaines 0, 2 et 6. Les patients ayant un score PGA [*Physician Global Assessment*] ≥ 3 étaient éligibles pour une perfusion supplémentaire du même traitement à la semaine 26.

Dans l'étude 12 chez les patients atteints de psoriasis en plaques, la proportion de patients ayant eu une réponse PASI 75 à la semaine 10 était de 71,7 % dans le groupe infliximab 3 mg/kg, 87,9 % dans le groupe infliximab 5 mg/kg, et 5,9 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). À la semaine 26, vingt semaines après la dernière dose d'induction, 30 % des patients dans le groupe infliximab 5 mg/kg et 13,8 % des patients dans le groupe infliximab 3 mg/kg étaient répondeurs PASI 75. Entre les semaines 6 et 26, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparus avec un délai médian de rechute de la maladie de > 20 semaines. Aucun rebond n'a été observé.

L'étude 13 a évalué l'efficacité du traitement d'induction et d'entretien par l'infliximab chez 378 patients atteints de psoriasis en plaques. Les patients ont reçu des perfusions de 5 mg/kg d'infliximab ou de placebo aux semaines 0, 2 et 6 suivies d'un traitement d'entretien toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 22 dans le groupe placebo et jusqu'à la semaine 46 pour le groupe infliximab. À la semaine 24, le groupe placebo est passé dans le groupe d'induction par infliximab (5 mg/kg) puis dans le groupe d'entretien par infliximab (5 mg/kg). L'état des ongles dans le psoriasis a été évalué en utilisant le *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI). 71,4 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par puvathérapie, méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine, bien qu'ils n'aient pas été nécessairement résistants à ces traitements. Les résultats clés sont présentés dans le Tableau 10. Chez les patients traités par infliximab, des réponses PASI 50 significatives étaient visibles à la première visite (semaine 2) et les réponses PASI 75 à la seconde visite (semaine 6). L'efficacité était similaire dans le sous-groupe de patients qui avaient été exposés à des traitements systémiques antérieurs en comparaison avec la population globale de l'étude.

Tableau 10
Résumé de la réponse PASI, réponse PGA et pourcentage de patients ayant tous les ongles sains aux semaines 10, 24 et 50. Étude 13

	Placebo → infiximab 5 mg/kg (à la semaine 24)	infiximab 5 mg/kg
Semaine 10		
N	77	301
≥ 90 % d'amélioration	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % d'amélioration	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % d'amélioration	6 (7,8 %)	274 (91,0 %) ^a
PGA de sain (0) ou lésion minimale (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
PGA de sain (0), ou lésion minimale (1), ou légère (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}
Semaine 24		
N	77	276
≥ 90 % d'amélioration	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75 % d'amélioration	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50 % d'amélioration	5 (6,5 %)	248 (89,9 %) ^a
PGA de sain (0) ou lésion minimale (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
PGA de sain (0), ou lésion minimale (1), ou légère (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a
Semaine 50		
N	68	281
≥ 90 % d'amélioration	34 (50,0 %)	127 (45,2 %) ^a
≥ 75 % d'amélioration	52 (76,5 %)	170 (60,5 %) ^a
≥ 50 % d'amélioration	61 (89,7 %)	193 (68,7 %) ^a
PGA de sain (0) ou lésion minimale (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %) ^a
PGA de sain (0), ou lésion minimale (1), ou légère (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %) ^a
Tous les ongles sains^c		
Semaine 10	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %) ^a
Semaine 24	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) ^a
Semaine 50	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %) ^a

^a p < 0,001, pour chacun des groupes de traitement par infiximab vs. Placebo.

^b n = 292.

^c L'analyse était basée sur les sujets qui avaient à l'état initial un psoriasis des ongles (81,8 % des sujets). Les scores NAPSII moyen à l'initial étaient de 4,6 et 4,3 dans les groupes infiximab et placebo.

Des améliorations significatives du DLQI (p < 0,001) et des composantes mentales et physiques du SF-36 (p < 0,001 pour chacune des composantes comparées) par rapport à l'état initial étaient démontrées.

Population pédiatrique

Maladie de Crohn chez l'enfant (de 6 à 17 ans)

Dans l'étude dans la maladie de Crohn pédiatrique (étude 14), 112 patients (de 6 à 17 ans, âge médian de 13,0 ans) atteints de maladie de Crohn active, modérée à sévère (PCDAI médian de 40) et ayant eu une réponse inadéquate aux thérapies conventionnelles ont reçu 5 mg/kg d'infiximab aux semaines 0, 2 et 6. Tous les patients devaient être sous une dose stable de 6-MP, AZA ou MTX (35 % ont reçu également des corticoïdes à l'inclusion). Les patients répondeurs cliniquement à la semaine 10, évalués par l'investigateur, ont été randomisés et ont reçu 5 mg/kg d'infiximab soit toutes les 8 semaines, soit toutes les 12 semaines en traitement d'entretien. En cas de perte de réponse au cours du traitement d'entretien, le passage à une dose plus élevée (10 mg/kg) et/ou à un intervalle de dose plus court (toutes les 8 semaines) était autorisé. Trente-deux (32) enfants évaluables ont changé de régime (9 sujets dans le groupe d'entretien toutes les 8 semaines et 23 sujets dans le groupe

d'entretien toutes les 12 semaines). Vingt-quatre de ces patients (75,0 %) ont retrouvé une réponse clinique après cette modification.

La proportion de sujets ayant une réponse à la semaine 10 était de 88,4 % (99/112). La proportion de sujets ayant atteint une rémission clinique à la semaine 10 était de 58,9 % (66/112).

À la semaine 30, la proportion de sujets en rémission clinique était plus élevée dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 8 semaines (59,6 %, 31/52) que dans celui toutes les 12 semaines (35,3 %, 18/51 ; $p = 0,013$). À la semaine 54, les résultats étaient de 55,8 % (29/52) et 23,5 % (12/51) dans les groupes de traitement d'entretien toutes les 8 semaines et toutes les 12 semaines, respectivement ($p < 0,001$). Les données concernant les fistules proviennent des scores PCDAI. Sur les 22 sujets ayant des fistules à l'inclusion, 63,6 % (14/22), 59,1 % (13/22) et 68,2 % (15/22) avaient une réponse clinique complète sur la fistule aux semaines 10, 30 et 54, respectivement, tout groupe de traitement 8 et 12 semaines confondu.

De plus, des améliorations significatives de la qualité de vie et de la taille ainsi qu'une réduction significative du recours aux corticoïdes par rapport à l'inclusion, ont été statistiquement et cliniquement observés.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant (6 à 17 ans)

La tolérance et l'efficacité de l'infliximab ont été évaluées au cours d'une étude clinique multicentrique, randomisée, ouverte en groupes parallèles (étude 15) chez 60 enfants âgés de 6 à 17 ans (âge médian : 14,5 ans) atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score de Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique ≥ 2) ayant une réponse inadéquate aux traitements conventionnels. À l'inclusion, 53 % des patients recevaient un traitement immunomodulateur (6-MP, AZA et/ou MTX) et 62 % des patients recevaient des corticoïdes. L'arrêt des immunomodulateurs et la diminution des corticoïdes étaient permis après la semaine 0.

Tous les patients ont reçu en traitement d'induction des perfusions d'infliximab à 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. Les patients non répondeurs à la semaine 8 ($n = 15$) ne recevaient plus de médicament et étaient suivis pour la tolérance. À la semaine 8, 45 patients ont été randomisés soit dans le groupe infliximab 5 mg/kg toutes les 8 semaines, soit dans le groupe infliximab 5 mg/kg toutes les 12 semaines en traitement d'entretien.

À la semaine 8, la proportion de patients ayant une réponse clinique était de 73,3 % (44/60). La réponse clinique à la semaine 8 était similaire que les patients aient reçu ou non à l'inclusion un immunomodulateur de manière concomitante. À la semaine 8, la rémission clinique mesurée par le score PUCAI (*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) était de 33,3 % (17/51).

À la semaine 54, la proportion de patients ayant une rémission clinique, selon le score de PUCAI était de 38 % (8/21) dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 8 semaines et de 18 % (4/22) dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 12 semaines. Pour les patients recevant des corticoïdes à l'inclusion, la proportion de patients ayant une rémission sans corticoïdes à la semaine 54 était de 38,5 % (5/13) dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 8 semaines et de 0 % (0/13) dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 12 semaines.

Dans cette étude, il y avait plus de patients âgés de 12 à 17 ans que de patients âgés de 6 à 11 ans (45/60 contre 15/60). Bien que le nombre de patients dans chacun des sous-groupes soit insuffisant pour tirer des conclusions définitives sur les effets de l'âge, un nombre plus élevé d'augmentation de dose ou d'interruption de traitement pour efficacité insuffisante a été rapporté chez les patients les plus jeunes.

Autres indications pédiatriques

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant de l'infliximab dans tous les

sous-groupes de la population pédiatrique dans la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis et la maladie de Crohn (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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 termes 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) a 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.

Population pédiatrique

L'analyse pharmacocinétique de population basée sur les données obtenues chez les patients appartenant à la tranche d'âge de 2 mois à 17 ans, atteints de rectocolite hémorragique (N = 60), de la maladie de Crohn (N = 112), d'arthrite juvénile (N = 117) et de la maladie de Kawasaki (N = 16) indiquait que l'exposition à l'infliximab dépendait du poids corporel de manière non linéaire. Après l'administration d'infliximab à 5 mg/kg toutes les 8 semaines, les taux médians d'infliximab attendus à l'état d'équilibre (aire sous la courbe à l'état d'équilibre, ASCss) chez les enfants âgés de 6 à 17 ans étaient approximativement 20 % plus faibles que ceux attendus chez les adultes. L'ASCss médiane chez les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans était estimée environ 40 % inférieure à celle chez les adultes, bien que le nombre de patients à l'origine de cette estimation soit limité.

5.3 Données de sécurité précliniques

L'infliximab ne réagit pas de façon croisée avec le TNF_α 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_α 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_α 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 α n'ont démontré aucune augmentation des tumeurs par comparaison à des inducteurs et/ou promoteurs de tumeurs connus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Succinate disodique hexahydraté
Acide succinique
Saccharose
Polysorbate 80

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

Avant reconstitution

4 ans entre 2 °C et 8 °C.

Zessly peut être conservé à des températures allant jusqu'à 30 °C maximum pendant une période unique allant jusqu'à 6 mois, mais sans dépasser la date d'expiration initiale. La nouvelle date d'expiration doit être inscrite sur l'emballage. Après la sortie du réfrigérateur, Zessly ne doit pas être remis en conditions réfrigérées.

Après reconstitution

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 30 °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

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

Pour les conditions de conservation allant jusqu'à 30 °C avant reconstitution du médicament, voir la rubrique 6.3.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de Type I avec un bouchon en caoutchouc et une capsule aluminium, protégé par un capuchon en plastique.

Zessly est disponible en boîte de 1, 2, 3, 4 ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

1. Calculer la dose et le nombre de flacons de Zessly nécessaires. Chaque flacon de Zessly contient 100 mg d'infliximab. Calculer le volume total de solution reconstituée de Zessly nécessaire.
2. Sous conditions aseptiques, reconstituer chaque flacon de Zessly 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 d'une aiguille d'un diamètre 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. 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 marron clair, 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 Zessly jusqu'à 250 ml à l'aide d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Ne pas diluer la solution reconstituée de Zessly avec tout autre diluant. La dilution peut être faite en retirant du flacon en verre ou de la poche pour perfusion de 250 ml un volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) correspondant au volume de solution reconstituée de Zessly. Rajouter doucement la totalité de la solution reconstituée de Zessly dans le flacon ou la poche pour perfusion de 250 ml. Mélanger doucement.
4. Administrer la solution pour perfusion sur une période qui ne soit pas inférieure à celle recommandée (voir rubrique 4.2). 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 Zessly 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 Zessly et d'autres agents. Ne pas perfuser Zessly en même temps et dans la même tubulure que d'autres agents.
6. Inspecter visuellement Zessly avant administration pour mettre en évidence 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. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Autriche

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1280/001
EU/1/18/1280/002
EU/1/18/1280/003
EU/1/18/1280/004
EU/1/18/1280/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 mai 2018
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach an der Riss
ALLEMAGNE

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
AUTRICHE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

La mesure éducationnelle se compose d'une carte de rappel patient à conserver par le patient. La carte est destinée à servir de rappel pour recueillir les dates et les résultats de tests spécifiques et pour faciliter le partage d'informations spéciales sur le traitement en cours avec le(s) professionnel(s) de santé en charge du patient.

La carte de rappel patient doit contenir les messages clés suivants :

- Un rappel pour que les patients présentent leur carte de rappel patient à tous les professionnels de santé, y compris en cas d'urgence, et un message à l'intention des professionnels de santé indiquant que le patient utilise Zessly.
- Une mention indiquant que le nom de marque et le numéro de lot doivent être enregistrés.
- Un encart permettant d'enregistrer le type, la date et les résultats des tests de dépistage de la tuberculose.
- Ce traitement par Zessly peut augmenter les risques d'infection grave/sepsis, d'infections opportunistes, de tuberculose, de réactivation de l'hépatite B et d'infections survenant suite à l'administration du BCG chez les enfants exposés *in utero* ou pendant l'allaitement à l'infliximab, et quand consulter un professionnel de santé.
- Coordonnées du prescripteur.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zessly 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
infiximab

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg d'infiximab.
Après reconstitution, chaque ml contient 10 mg d'infiximab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : succinate disodique hexahydraté, acide succinique, saccharose, polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon 100 mg
2 flacons 100 mg
3 flacons 100 mg
4 flacons 100 mg
5 flacons 100 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
À diluer avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
EXP, si non réfrigéré _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Peut être conservé à une température allant jusqu'à 30 °C pendant une période unique allant jusqu'à 6 mois, mais sans dépasser la date d'expiration initiale.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1280/001 1 flacon 100 mg
EU/1/18/1280/002 2 flacons 100 mg
EU/1/18/1280/003 3 flacons 100 mg
EU/1/18/1280/004 4 flacons 100 mg
EU/1/18/1280/005 5 flacons 100 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETAGE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Zessly 100 mg poudre pour solution à diluer
infliximab
Voie IV uniquement

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg

6. AUTRES

Zessly
infliximab

CARTE DE RAPPEL PATIENT

Nom du patient :
Nom du médecin :
Numéro de téléphone du médecin :

Cette carte de rappel patient contient des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant et pendant votre traitement par Zessly.

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

Veillez lire la « Notice » de Zessly attentivement avant de commencer à utiliser ce médicament.

Date d'instauration du traitement par Zessly :

Administrations actuelles :

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

Demandez à votre médecin de consigner le type et la date du (des) dernier(s) test(s) de dépistage de la tuberculose (TB) ci-dessous :

Test :	Test :
Date :	Date :
Résultat :	Résultat :

Assurez-vous d'avoir également avec vous une liste de tous les autres médicaments que vous utilisez lors de chaque visite auprès d'un professionnel de santé.

Liste des allergies :

Liste des autres médicaments :

INFECTIONS

Avant le traitement par Zessly

- Veuillez informer votre médecin si vous présentez une infection, même si elle est très légère.
- Il est très important d'informer votre médecin si vous avez déjà présenté une tuberculose ou si vous avez été en contact avec une personne ayant déjà présenté une tuberculose. Votre médecin vous fera subir des tests pour voir si vous avez la tuberculose. Demandez à votre médecin de consigner le type et la date de votre (vos) dernier(s) test(s) de dépistage de la tuberculose sur la carte.
- Veuillez informer votre médecin si vous souffrez de l'hépatite B ou si vous savez ou suspectez que vous êtes porteur du virus de l'hépatite B.

Durant le traitement par Zessly

- Veuillez informer votre médecin immédiatement si vous présentez les signes d'une infection. Les signes incluent de la fièvre, une sensation de fatigue, une toux (persistante), un essoufflement, une perte de poids, des sueurs nocturnes, de la diarrhée, des plaies, des problèmes dentaires, des brûlures à la miction ou des signes « pseudo-grippaux ».

GROSSESSE, ALLAITEMENT ET VACCINATIONS

- Si vous avez reçu Zessly pendant votre grossesse ou si vous allaitez, il est important d'en informer votre pédiatre avant que votre bébé ne reçoive un vaccin. Votre bébé ne doit pas recevoir de « vaccin vivant », comme le BCG (utilisé pour prévenir de la tuberculose) dans les 12 mois après la naissance ou pendant que vous allaitez, sauf avis contraire de votre pédiatre.

Gardez cette carte sur vous pendant 4 mois après votre dernière dose de Zessly, ou en cas de grossesse pendant 12 mois après la naissance de votre bébé. Les effets indésirables peuvent survenir longtemps après votre dernière dose.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Zessly 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion infliximab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une carte de rappel patient qui contient d'importantes informations sur la sécurité d'emploi dont vous devez prendre connaissance avant et durant votre traitement par Zessly.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zessly et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zessly
3. Comment utiliser Zessly
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zessly
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zessly et dans quel cas est-il utilisé

Zessly contient la substance active infliximab. L'infliximab est un anticorps monoclonal - un type de protéine qui se lie à une cible spécifique de l'organisme appelée TNF (facteur de nécrose tumorale) alpha.

Zessly appartient à un groupe de médicaments appelés « agents bloquants du TNF ». Il est utilisé chez les adultes présentant les maladies inflammatoires suivantes :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- Spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew)
- Psoriasis

Zessly est également utilisé chez les adultes et les enfants de 6 ans et plus pour :

- La maladie de Crohn
- La rectocolite hémorragique.

Zessly agit en se liant sélectivement au TNF alpha et en bloquant son action. Le TNF alpha est impliqué dans les processus inflammatoires de l'organisme et ainsi en le bloquant, on peut réduire l'inflammation dans votre organisme.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous présentez une polyarthrite rhumatoïde active, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si ces médicaments ne fonctionnent pas suffisamment bien, Zessly vous sera administré et vous le prendrez en association avec un autre médicament appelé méthotrexate afin de :

- Réduire les signes et symptômes de votre maladie
- Ralentir vos lésions articulaires
- Améliorer vos capacités physiques.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, d'habitude associée au psoriasis. Si vous êtes atteint de rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Zessly vous sera administré afin de :

- Réduire les signes et symptômes de votre maladie
- Ralentir vos lésions articulaires
- Améliorer vos capacités physiques.

Spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew)

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire du rachis. Si vous êtes atteint de spondylarthrite ankylosante, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Zessly vous sera administré afin de :

- Réduire les signes et symptômes de votre maladie
- Améliorer vos capacités physiques.

Psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire de la peau. Si vous êtes atteint de psoriasis en plaques modéré à sévère, vous recevrez initialement d'autres médicaments ou traitements tels qu'une photothérapie. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments ou traitements, Zessly vous sera administré afin de réduire les signes et symptômes de votre maladie.

Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de rectocolite hémorragique, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Zessly vous sera administré pour traiter votre maladie.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Zessly vous sera administré afin de :

- Traiter la maladie de Crohn active
- Réduire le nombre d'orifices anormaux (fistules) entre votre intestin et votre peau qui n'ont pas pu être contrôlés par d'autres médicaments ou par chirurgie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zessly

N'utilisez jamais Zessly si :

- Vous êtes allergique à l'infliximab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Vous êtes allergique (hypersensible) aux protéines provenant de souris.
- Vous avez la tuberculose (TB) ou une autre infection grave telle qu'une pneumonie ou une septicémie.
- Vous présentez une insuffisance cardiaque modérée ou sévère.

N'utilisez pas Zessly si l'un des cas mentionnés ci-dessus s'applique à vous. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin avant de recevoir Zessly.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant ou pendant le traitement par Zessly si :

Vous avez déjà été traité par un médicament contenant de l'infliximab

- Veuillez informer votre médecin si vous avez déjà été traité par un médicament contenant de l'infliximab dans le passé et si vous recommencez maintenant le traitement par Zessly.

- Si vous avez arrêté votre traitement par infliximab pendant plus de 16 semaines, il y a un risque accru de survenue de réactions allergiques lors de la reprise du traitement.

Infections

- Veuillez informer votre médecin avant de recevoir Zessly si vous avez une infection, même si elle est très légère.
- Veuillez informer votre médecin avant de recevoir Zessly si vous avez déjà vécu ou séjourné dans une région où des infections appelées histoplasmosse, coccidioidomycose, ou blastomycose sont fréquentes. Ces infections sont dues à des espèces spécifiques de champignons qui peuvent affecter les poumons ou autres parties de votre corps.
- Vous êtes plus susceptible de contracter des infections lorsque vous êtes traité par Zessly. Vous avez un risque plus important, si vous avez 65 ans ou plus.
- Ces infections peuvent être graves et comprennent la tuberculose, les infections dues à des virus, des champignons, des bactéries, ou d'autres organismes présents dans l'environnement et un sepsis qui peuvent menacer votre vie.

Veillez prévenir votre médecin immédiatement si vous présentez un signe quelconque d'infection durant le traitement par Zessly. Les signes incluent : fièvre, toux, signes pseudo-grippaux, sensation d'indisposition, peau rouge ou chaude, plaies ou problèmes dentaires. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter temporairement Zessly.

Tuberculose (TB)

- Il est très important que vous informiez votre médecin si vous avez déjà souffert de TB ou si vous avez été en contact avec une personne qui a eu ou qui a actuellement la TB.
- Votre médecin vous fera subir des tests pour voir si vous avez la TB. Des cas de TB ont été rapportés chez des patients traités par infliximab, même chez des patients ayant déjà été traités par des médicaments pour la tuberculose. Votre médecin consignera ces tests sur votre carte de rappel patient.
- Si votre médecin pense que vous êtes exposé au risque de contracter la TB, il est possible qu'il vous administre des médicaments pour la TB avant de vous donner Zessly.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes de TB durant le traitement par Zessly. Les signes incluent : toux persistante, perte de poids, sensation de fatigue, fièvre, sueurs nocturnes.

Virus de l'hépatite B

- Veuillez informer votre médecin avant de recevoir Zessly si vous êtes porteur de l'hépatite B ou si vous avez ou avez eu une hépatite B.
- Veuillez informer votre médecin si vous pensez que vous pourriez être exposé au risque de contracter une hépatite B.
- Votre médecin doit rechercher la présence d'une hépatite B.
- Le traitement avec des agents bloquants du TNF tels que Zessly risque de réactiver le virus de l'hépatite B chez des patients porteurs du virus, ce qui peut être une menace vitale dans certains cas.

Problèmes cardiaques

- Veuillez informer votre médecin si vous présentez des problèmes cardiaques, tels qu'une légère insuffisance cardiaque.
- Votre médecin désirera surveiller votre cœur de très près.

Veillez informer votre médecin immédiatement si vous présentez de nouveaux signes ou des signes d'aggravation d'une insuffisance cardiaque durant le traitement par Zessly. Les signes incluent : essoufflement ou gonflement de vos pieds.

Cancer et lymphome

- Veuillez informer votre médecin avant de recevoir Zessly si vous avez présenté ou présentez actuellement un lymphome (un type de cancer du sang) et tout autre cancer.
- Les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde sévère et qui en souffrent depuis longtemps peuvent être exposés à un risque plus important de développer un lymphome.

- Les enfants et les adultes prenant Zessly peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer.
- Quelques patients traités par des anti-TNF, dont de l’infliximab, ont développé un type de cancer rare appelé lymphome T hépatosplénique. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes hommes et la plupart avait soit une maladie de Crohn, soit une rectocolite hémorragique. Ce type de cancer a généralement entraîné la mort. Presque tous les patients avaient également reçu des médicaments contenant de l’azathioprine ou la 6-mercaptopurine en plus de l’anti-TNF.
- Quelques patients traités par infliximab ont développé certains types de cancers de la peau. Veuillez informer votre médecin de tout changement de votre peau ou de grosseurs au niveau de votre peau pendant ou après le traitement.
- Quelques femmes traitées par infliximab pour la polyarthrite rhumatoïde ont développé un cancer du col de l’utérus. Pour les femmes prenant Zessly, y compris pour celles âgées de plus de 60 ans, votre médecin peut vous recommander un dépistage régulier pour le cancer du col de l’utérus.

Maladie pulmonaire ou tabagisme important

- Veuillez informer votre médecin avant de recevoir Zessly si vous êtes atteint d’une maladie pulmonaire appelée bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou si vous êtes un gros fumeur.
- Les patients avec BPCO et ceux qui sont de gros fumeurs peuvent être exposés à un plus grand risque de survenue d’un cancer avec le traitement par Zessly.

Maladie du système nerveux

- Veuillez informer votre médecin si vous présentez ou avez déjà présenté un problème qui affecte votre système nerveux avant de recevoir Zessly. Ces problèmes incluent la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain-Barré, la survenue de crises ou un diagnostic de « névrite optique ».
- Veuillez informer votre médecin immédiatement si vous présentez les symptômes d’une maladie nerveuse durant le traitement par Zessly. Les signes incluent : changements de votre vision, faiblesse dans vos bras ou jambes, engourdissement ou fourmillements dans n’importe quelle partie de votre corps.

Orifices anormaux de la peau

- Veuillez informer votre médecin si vous présentez des orifices anormaux de la peau (fistules) avant de recevoir Zessly.

Vaccinations

- Veuillez informer votre médecin si vous avez récemment été vacciné ou si vous devez l’être.
- Vous devez recevoir les vaccins recommandés avant de commencer le traitement par Zessly. Vous pouvez recevoir certains vaccins pendant le traitement par Zessly, mais vous ne devez pas recevoir de vaccins vivants (vaccins contenant un agent infectieux vivant mais affaibli) durant le traitement par Zessly parce qu’ils peuvent provoquer des infections.
- Si vous avez reçu Zessly pendant votre grossesse, votre bébé peut également présenter un risque accru d’infections après avoir reçu un vaccin vivant au cours de la première année de vie. Il est important d’informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Zessly afin qu’ils puissent décider quand votre bébé devrait être vacciné, y compris pour les vaccins vivants tels que le vaccin BCG (utilisé pour prévenir de la tuberculose).
- Si vous allaitez, il est important que vous informiez votre pédiatre et les autres professionnels de la santé de votre traitement par Zessly avant que votre bébé ne reçoive un vaccin. Pour plus d’informations, voir la rubrique Grossesse et allaitement.

Agents infectieux thérapeutiques

- Veuillez informer votre médecin si vous avez reçu récemment ou avez prévu de recevoir un traitement avec un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG utilisé pour le traitement du cancer).

Interventions chirurgicales ou dentaires

- Veuillez informer votre médecin si vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale ou dentaire.
- Veuillez informer votre chirurgien ou dentiste que vous êtes sous traitement par Zessly en lui montrant votre carte de rappel patient.

Problèmes de foie

- Certains patients traités par des médicaments contenant de l'infliximab ont développé de graves problèmes de foie.

Informez votre médecin si vous présentez un jaunissement de la peau et des yeux, des urines de couleur brun foncé, une douleur ou un gonflement en haut et à droite de la région de l'estomac, des douleurs articulaires, des éruptions cutanées ou de la fièvre.

Faible nombre de cellules sanguines

- Chez certains patients recevant un traitement par des médicaments contenant de l'infliximab, le corps peut ne pas fabriquer suffisamment de cellules sanguines pour combattre les infections ou arrêter les saignements.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez les symptômes d'un nombre faible de cellules sanguines pendant le traitement par Zessly. Les signes comprennent une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses survenant plus facilement, de petites taches rouges ou violettes causées par des saignements sous la peau ou une pâleur.

Troubles du système immunitaire

- Certains patients traités par des médicaments contenant de l'infliximab ont développé les symptômes d'un trouble du système immunitaire appelé lupus.

Informez immédiatement votre médecin si vous développez les symptômes d'un lupus pendant le traitement par Zessly. Les signes comprennent des douleurs articulaires ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras et qui est sensible au soleil.

Enfants et adolescents

Les informations ci-dessus s'appliquent également aux enfants et aux adolescents. De plus :

- Certains enfants ou adolescents qui ont reçu des anti-TNF, tels que de l'infliximab, ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui parfois ont entraîné le décès.
- Un nombre plus important d'infections sont survenues chez des enfants traités par infliximab comparé aux adultes.
- Les enfants devraient recevoir les vaccins recommandés avant d'initier un traitement par Zessly. Les enfants peuvent recevoir certains vaccins pendant le traitement par Zessly mais ne doivent pas recevoir de vaccins vivants lorsqu'ils utilisent Zessly.

Si vous n'êtes pas sûr si ce qui précède s'applique à vous, parlez-en à votre médecin avant de recevoir Zessly.

Autres médicaments et Zessly

Les patients qui souffrent de maladies inflammatoires reçoivent déjà des médicaments pour traiter leur problème. Ces médicaments peuvent entraîner des effets indésirables. Votre médecin vous indiquera quels sont les autres médicaments que vous devez continuer à prendre au cours de votre traitement par Zessly.

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé tout autre médicament, y compris des médicaments utilisés pour le traitement de la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la

polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique ou le psoriasis ou des médicaments obtenus sans ordonnance, telles des vitamines et plantes médicinales.

En particulier, veuillez informer votre médecin si vous utilisez l'un des médicaments suivants :

- Des médicaments qui affectent le système immunitaire.
- Kineret (anakinra). Zessly et Kineret ne doivent pas être utilisés simultanément.
- Orenzia (abatacept). Zessly et Orenzia ne doivent pas être utilisés simultanément.

Durant le traitement par Zessly vous ne devez pas recevoir de vaccins vivants. Si vous avez utilisé Zessly pendant votre grossesse ou si vous recevez Zessly pendant l'allaitement, informez votre pédiatre et les autres professionnels de santé s'occupant de votre bébé de votre traitement par Zessly avant que le bébé ne reçoive tout vaccin.

Si vous n'êtes pas sûr si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, veuillez en parler à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Zessly.

Grossesse, allaitement et fécondité

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Zessly ne doit être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement que si votre médecin le juge nécessaire.
- Vous devriez éviter de tomber enceinte quand vous êtes traitée par Zessly et pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Discutez de l'utilisation d'un moyen de contraception durant cette période avec votre médecin.
- Si vous avez reçu Zessly au cours de votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque accru d'infections.
- Il est important d'informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Zessly avant que votre bébé ne reçoive tout vaccin. Si vous avez reçu Zessly pendant la grossesse, l'administration du vaccin BCG (utilisé pour prévenir de la tuberculose) à votre bébé dans les 12 mois après la naissance peut entraîner une infection avec de graves complications, y compris la mort. Les vaccins vivants tels que le vaccin BCG ne doivent pas être administrés à votre bébé dans les 12 mois après la naissance, sauf avis contraire de votre pédiatre. Pour plus d'informations voir la rubrique sur la vaccination.
- Si vous allaitez, il est important que vous informiez votre pédiatre et les autres professionnels de la santé de votre traitement par Zessly avant que votre bébé ne reçoive un vaccin. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à votre bébé pendant que vous allaitez, sauf avis contraire de votre pédiatre.
- Des diminutions sévères du nombre de globules blancs ont été rapportées chez les nourrissons nés de femmes traitées par infliximab pendant la grossesse. Si votre bébé a une fièvre continue ou des infections, contactez votre pédiatre immédiatement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zessly n'est pas susceptible d'affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Si vous vous sentez fatigué, étourdi ou indisposé après avoir pris Zessly, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Zessly contient du sodium

Zessly contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Cependant, avant que Zessly ne vous soit administré, il est mélangé avec une solution contenant du sodium. Adressez-vous à votre médecin si vous suivez un régime à faible teneur en sel.

3. Comment utiliser Zessly

Polyarthrite rhumatoïde

La dose habituelle est de 3 mg par kg de poids corporel.

Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew), psoriasis, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn

La dose habituelle est de 5 mg par kg de poids corporel.

Comment Zessly est-il administré

- Zessly vous sera administré par votre médecin ou infirmier/ère.
- Votre médecin ou infirmier/ère préparera le médicament à perfuser.
- Le médicament sera administré par perfusion (goutte-à-goutte) pendant 2 heures dans l'une de vos veines, généralement dans votre bras. Après le troisième traitement, votre médecin peut décider de vous administrer votre dose de Zessly pendant 1 heure.
- Vous serez sous surveillance pendant que vous recevrez Zessly et pendant les 1 à 2 heures qui suivent.

Quelle quantité de Zessly sera administrée

- Le médecin déterminera votre dose et la fréquence à laquelle Zessly vous sera administré. Cela dépendra de votre maladie, votre poids et de la manière dont vous répondez au Zessly.
- Le tableau ci-dessous indique la fréquence à laquelle vous recevrez normalement ce médicament après la première dose.

2 ^e dose	2 semaines après votre 1 ^{er} traitement
3 ^e dose	6 semaines après votre 1 ^{er} traitement
Doses ultérieures	Toutes les 6 à 8 semaines, en fonction de votre maladie

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Zessly ne doit être utilisé chez les enfants que s'ils sont traités pour la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. Ces enfants doivent avoir 6 ans ou plus.

Si vous avez reçu plus de Zessly que vous n'auriez dû

Étant donné que ce médicament vous est administré par un médecin ou une infirmière, il est peu probable que vous en receviez une trop grande quantité. Aucun effet indésirable pour avoir reçu une trop grande dose de Zessly n'a été reporté.

Si vous oubliez ou manquez votre perfusion de Zessly

Si vous oubliez ou manquez un rendez-vous pour recevoir Zessly, prenez un autre rendez-vous dès que possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart des effets indésirables sont légers à modérés. Cependant, chez certains patients, ils peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les effets indésirables peuvent aussi apparaître après l'arrêt de votre traitement par Zessly.

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

- **Signes d'une réaction allergique** tels que gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge qui peuvent entraîner une difficulté à avaler ou respirer, rash cutané, urticaire, gonflement des mains, des pieds ou des chevilles. Certaines de ces réactions peuvent être graves ou peuvent constituer une menace vitale. Une réaction allergique peut se produire dans les 2 heures suivant votre injection voire plus tard. D'autres effets indésirables allergiques qui peuvent se manifester jusqu'à 12 jours après votre injection incluent des douleurs dans les muscles, de la fièvre, des douleurs dans les articulations ou à la mâchoire, un mal de gorge ou des maux de tête.

- **Signes d'un problème cardiaque** tels que gêne ou douleur thoracique, douleur au bras, douleurs à l'estomac, essoufflement, anxiété, étourdissements, vertiges, évanouissements, transpiration, nausées (maux de cœur), vomissements, palpitations ou battements forts dans la poitrine, battements de cœur rapides ou lents, et gonflement des pieds.
- **Signes d'infection (y compris TB)** tels que fièvre, sensation de fatigue, toux qui peut être persistante, essoufflement, symptômes pseudo-grippaux, perte de poids, sueurs nocturnes, diarrhée, plaies, présence de pus dans l'intestin ou autour de l'anus (abcès), problèmes dentaires ou sensation de brûlure à la miction.
- **Signes possibles de cancer**, y compris mais pas seulement, gonflement des ganglions lymphatiques, perte de poids, fièvre, nodules cutanés inhabituels, modification des grains de beauté ou de la couleur de la peau, ou saignement vaginal inhabituel.
- **Signes d'un problème pulmonaire** tels que toux, difficulté respiratoire ou oppression thoracique.
- **Signes d'un problème du système nerveux (y compris des problèmes oculaires)** tels que des signes d'un accident vasculaire cérébral (engourdissement ou faiblesse soudaine du visage, des bras ou des jambes, en particulier d'un seul côté du corps ; confusion soudaine, trouble du langage ou de la compréhension ; difficultés à voir avec un œil ou avec les deux yeux, difficultés à marcher, vertiges, perte d'équilibre ou de coordination ou mal de tête sévère), crises, engourdissement/fourmillements dans n'importe quelle partie du corps ou faiblesse dans les bras ou les jambes, changements de la vision tels que vue double ou autres problèmes oculaires.
- **Signes d'un problème hépatique** (y compris l'hépatite B lorsque vous avez déjà eu l'hépatite B dans le passé) tels qu'un jaunissement de la peau ou des yeux, urines de couleur brun foncé, douleur ou gonflement en haut et à droite de la région de l'estomac, douleurs articulaires, éruptions cutanées, ou fièvre.
- **Signes d'un problème du système immunitaire** tels que douleur articulaire ou rash sur les joues ou les bras et qui est sensible au soleil (lupus) ou toux, essoufflement, fièvre ou éruption cutanée (sarcoïdose).
- **Signes d'un nombre faible de cellules sanguines** tels que fièvre persistante, plus grande tendance au saignement ou aux contusions, petits boutons rouges ou violets causés par des saignements sous la peau, pâleur.
- **Signes d'un problème cutané grave**, tel que taches rougeâtres ou plaques circulaires au niveau du tronc souvent cloqués en leurs centres, larges zones de peau se desquamant et pelant (exfoliant), ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux, ou petites vésicules remplies de pus pouvant se disséminer sur le corps. Ces réactions cutanées peuvent s'accompagner de fièvre.

Si vous remarquez l'un des effets susmentionnés, veuillez en informer votre médecin sans tarder.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec des médicaments contenant de l'infliximab :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- Douleurs gastriques, nausées
- Infections virales telles que l'herpès ou la grippe
- Infections respiratoires hautes telles que la sinusite
- Maux de tête
- Effet secondaire dû à une perfusion
- Douleur.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Changements dans la façon dont votre foie fonctionne, augmentation du taux d'enzymes hépatiques (mise en évidence par les analyses du sang)
- Infections pulmonaires ou thoraciques telles que bronchite ou pneumonie
- Respiration difficile ou douloureuse, douleurs thoraciques
- Saignement dans l'estomac ou les intestins, diarrhées, indigestion, brûlures d'estomac, constipation

- Rash cutané du type urticaire, rash avec démangeaisons ou peau sèche
- Problèmes d'équilibre ou étourdissements
- Fièvre, sudation accrue
- Problèmes de circulation tels qu'une pression artérielle faible ou élevée
- Ecchymoses, bouffées de chaleur ou saignement de nez, peau tiède et rouge (rougeurs)
- Sensation de fatigue ou de faiblesse
- Infections bactériennes telles qu'une intoxication du sang, un abcès ou une infection de la peau (cellulite)
- Infection de la peau due à un champignon
- Problèmes sanguins tels qu'une anémie ou un faible nombre de globules blancs
- Gonflement des ganglions lymphatiques
- Dépression, difficulté à dormir
- Problème oculaire, y compris les yeux rouges et les infections
- Rythme cardiaque accéléré (tachycardie) ou palpitations
- Douleurs dans les articulations, les muscles ou le dos
- Infection du tractus urinaire
- Psoriasis, problèmes de peau tels que l'eczéma et la chute de cheveux
- Réactions au site d'injection telles que douleur, gonflement, rougeurs ou démangeaisons
- Frissons, une accumulation de liquide sous la peau provoquant des gonflements
- Engourdissement ou sensation de picotements.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Alimentation en sang réduite, gonflement d'une veine
- Présence de sang à l'extérieur des vaisseaux sanguins (hématome) ou ecchymoses
- Problèmes cutanés tels que cloques, verrues, couleur ou pigmentation anormale de la peau ou gonflement des lèvres, ou épaississement de la peau ou peau rouge, prurigineuse, squameuse
- Réactions allergiques sévères (par ex. anaphylaxie), trouble du système immunitaire appelé lupus, réactions allergiques aux protéines étrangères
- Plaies prenant plus longtemps qu'à l'ordinaire pour se cicatriser
- Gonflement du foie (hépatite) ou de la vésicule biliaire, lésion au foie
- Sensation de tout oublier, irritation, confusion, nervosité
- Problèmes oculaires, dont vue trouble ou diminuée, yeux gonflés ou orgelets
- Apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque, ralentissement du rythme cardiaque
- Évanouissement
- Convulsions, problèmes nerveux
- Un trou dans l'intestin ou une occlusion de l'intestin, douleurs ou crampes gastriques
- Gonflement du pancréas (pancréatite)
- Infections fongiques telles qu'une infection par des levures ou infections fongiques des ongles
- Problèmes pulmonaires (tels qu'œdème)
- Liquide autour des poumons (épanchement pleural)
- Voies respiratoires rétrécies dans les poumons, entraînant des difficultés à respirer
- Inflammation de la paroi des poumons, causant des douleurs thoraciques aiguës qui s'aggravent avec la respiration (pleurésie)
- Tuberculose
- Infections des reins
- Nombre de plaquettes bas, trop de globules blancs
- Infections du vagin
- Résultat de tests sanguins montrant des « anticorps » dirigés contre votre organisme
- Modifications des taux de cholestérol et de graisses dans le sang.

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Un type de cancer sanguin (lymphome)
- Apport insuffisant d'oxygène par voie sanguine à votre organisme, problèmes de circulation tels qu'un rétrécissement d'un vaisseau sanguin

- Inflammation de la membrane entourant le cerveau (méningite)
- Infections dues à un système immunitaire affaibli
- Infection par le virus de l'hépatite B quand vous avez déjà souffert d'une hépatite B
- Inflammation du foie causée par un problème du système immunitaire (hépatite auto-immune)
- Problème de foie qui provoque le jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)
- Gonflement ou croissance anormale de tissus
- Réaction allergique grave pouvant causer la perte de conscience et menacer votre vie (choc anaphylactique)
- Gonflement des petits vaisseaux sanguins (vascularite)
- Affections immunes qui pourraient affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (telles qu'une sarcoïdose)
- Présence de cellules immunitaires résultant d'une réponse inflammatoire (lésions granulomateuses)
- Manque d'intérêt ou d'émotion
- Problèmes cutanés graves tels que la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de Stevens-Johnson et la pustulose exanthématique aiguë généralisée
- Autres problèmes cutanés tels que l'érythème multiforme, réactions lichénoïdes (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses), cloques et peau qui pèle, ou furoncles (furonculose)
- Problèmes graves du système nerveux tels que la myélite transverse, la sclérose en plaques, la névrite optique ou le syndrome de Guillain-Barré
- Inflammation de l'œil pouvant entraîner des modifications de la vision, y compris la cécité
- Liquide dans la muqueuse cardiaque (épanchement péricardique)
- Problèmes pulmonaires graves (tels que la maladie pulmonaire interstitielle)
- Mélanome (un type de cancer de la peau)
- Cancer du col de l'utérus
- Faible numération sanguine, y compris une diminution sévère du nombre de globules blancs
- Petits boutons rouges ou violets causés par des saignements sous la peau
- Valeurs anormales d'une protéine sanguine appelée « facteur du complément » qui fait partie du système immunitaire.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Cancer chez les enfants et les adultes
- Un type rare de cancer sanguin affectant principalement les adolescents ou les jeunes adultes de sexe masculin (lymphome à cellules T hépato-splénique)
- Insuffisance hépatique
- Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau)
- Sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau
- Aggravation d'un état appelé dermatomyosite (vue comme une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire)
- Crise cardiaque
- Accident vasculaire cérébral
- Perte temporaire de la vue survenant pendant ou au cours des 2 heures suivant la perfusion
- Infection due aux vaccins vivants à cause d'un système immunitaire affaibli.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

Les enfants traités par infliximab pour la maladie de Crohn ont montré certaines différences en termes d'effets indésirables comparés aux adultes traités par infliximab pour la maladie de Crohn. Les effets indésirables qui survenaient plus fréquemment chez les enfants étaient : un faible nombre de globules rouges (anémie), la présence de sang dans les selles, un faible niveau général du nombre de globules blancs (leucopénie), une rougeur ou un rougissement (bouffées de chaleur), des infections virales, un faible niveau de globules blancs luttant contre les infections (neutropénie), des fractures osseuses, des infections bactériennes et des réactions allergiques au niveau du tractus respiratoire.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zessly

Zessly sera généralement conservé par les professionnels de santé. Si vous en aviez besoin, les détails concernant sa conservation figurent ci-dessous :

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C – 8 °C).
- Ce médicament peut également être conservé dans l'emballage d'origine en dehors des conditions réfrigérées jusqu'à 30 °C maximum pendant une période unique allant jusqu'à 6 mois, mais pas au-delà de la date d'expiration initiale. Dans ce cas, il ne doit pas être remis au réfrigérateur. Écrire la nouvelle date d'expiration sur l'emballage en incluant le jour / mois / année. Jeter ce médicament s'il n'a pas été utilisé avant la nouvelle date d'expiration ou la date d'expiration imprimée sur l'emballage, selon celle qui survient en premier.
- Il est recommandé que Zessly soit utilisé dès que possible (dans les 3 heures) une fois préparé pour la perfusion. Cependant, si la solution est préparée dans des conditions exemptes de germes, il peut être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution jaunit ou qu'elle contient des particules.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zessly

- La substance active est l'inflximab. Chaque flacon contient 100 mg d'inflximab. Après la préparation, chaque ml contient 10 mg d'inflximab
- Les autres composants sont le succinate disodique hexahydraté, l'acide succinique, le saccharose et le polysorbate 80 (voir rubrique 2).

Comment se présente Zessly et contenu de l'emballage extérieur

Zessly est fourni en flacon de verre contenant une poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer). La poudre est blanche.

Zessly est présenté en boîtes de 1, 2, 3, 4 ou 5 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Autriche

Fabricant

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Autriche

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

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/saTél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 010 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Latvija

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67 892 006

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les instructions suivantes sont adressées exclusivement aux professionnels de la santé :

Les patients traités par infliximab devront recevoir la carte de rappel patient.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation – conditions de conservation

À conserver entre 2 °C et 8 °C.

Zessly peut être conservé à des températures allant jusqu'à 30 °C maximum pendant une période unique allant jusqu'à 6 mois, mais sans dépasser la date d'expiration initiale. La nouvelle date d'expiration doit être inscrite sur l'emballage. Après la sortie du réfrigérateur, Zessly ne doit pas être remis en conditions réfrigérées.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation – reconstitution, dilution et administration

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement enregistrés.

1. Calculer la dose et le nombre de flacons de Zessly nécessaires. Chaque flacon de Zessly contient 100 mg d'infliximab. Calculer le volume total de solution reconstituée de Zessly nécessaire.
2. Sous conditions aseptiques, reconstituer chaque flacon de Zessly 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 d'une aiguille d'un diamètre inférieur. Retirer la capsule 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. 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 marron clair et 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 Zessly jusqu'à 250 ml à l'aide d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Ne pas diluer la solution reconstituée de Zessly avec tout autre diluant. La dilution peut être faite en retirant du flacon en verre ou de la poche pour perfusion de 250 ml un volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) égal au volume de solution reconstituée de Zessly. Ajouter doucement la totalité de la solution reconstituée de Zessly 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 la durée de perfusion recommandée.
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, 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 Zessly 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 physique et biochimique n'a été réalisée afin d'évaluer l'administration de Zessly avec d'autres agents. Ne pas perfuser Zessly en même temps et dans la même tubulure que d'autres agents.

6. Inspecter visuellement Zessly avant administration pour mettre en évidence la présence de particules ou un jaunissement. Ne pas utiliser si des particules opaques visibles, un jaunissement ou des particules étrangères sont observés.
7. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.