Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]REMSIMA™ SC

injection d'infliximab

Solution pour injection sous-cutanée
120 mg / ml d'infliximab

Norme reconnue

Modulateur de la réponse biologique

Date d'approbation :
2026-09-17

Celltrion, Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon
République de Corée
22014

Importé et distribué par:
Celltrion Healthcare Canada Limited
121 King Street W., Suite #1010
Toronto, Ontario
M5H 3T9

Numéro de contrôle: 305572

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Table des matières

Table des matières....2

Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé....4

1 Indications....4
1.1 Pédiatrie....4
1.2 Gériatrie....4

2 Contre-indications....4

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes....5

4 Posologie et administration....5
4.1 Considérations posologiques....5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique....6
4.4 Administration....7
4.5 Dose oubliée :....8

5 Surdose....8

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement....9

7 Mises en garde et précautions....9
7.1 Populations particulières....17
7.1.1 Grossesse....17
7.1.2 Allaitement....17
7.1.3 Enfants et adolescents....17
7.1.4 Personnes âgées....18

8 Effets indésirables....18
8.1 Aperçu des effets indésirables....18
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques....18
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques....27
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives....31
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation....31

9 Interactions médicamenteuses....33
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses....33
9.4 Interactions médicament-médicament....33
9.5 Interactions médicament-aliment....34
9.6 Interactions médicament-plante médicinale....34
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire....34

10 Pharmacologie clinique....34
10.1 Mode d'action....34
10.2 Pharmacodynamie....34
10.3 Pharmacocinétique....34
10.4 Immunogénicité....36

11 Conservation, stabilité et mise au rebut....37

12 Instructions particulières de manipulation du produit 37
Partie II : Renseignements scientifiques 38
13 Renseignements pharmaceutiques 38
14 Études cliniques 39
14.1 Études cliniques par indication 39
15 Microbiologie 46
16 Toxicologie non clinique 46
Renseignements destinés aux patient·e·s 48
Renseignements destinés aux patient·e·s 62
Renseignements destinés aux patient·e·s 76

Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

REMSIMA SC (infliximab injection) est indiqué :

- en association avec le méthotrexate pour la réduction des signes et des symptômes, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave.

- le traitement de maintien de la maladie de Crohn modérément ou fortement évolutive chez les adultes qui ont présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance au traitement conventionnel. REMSIMA SC ne doit être utilisé qu'à titre de traitement de maintien suite à une période d'induction avec l'infliximab par voie intraveineuse.

- le traitement de maintien de la colite ulcéreuse modérément ou fortement évolutive chez les adultes qui ont présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance au traitement conventionnel. REMSIMA SC ne doit être utilisé qu'à titre de traitement de maintien suite à une période d'induction avec l'infliximab par voie intraveineuse.

REMSIMA SC ne doit être utilisé que par des professionnels de santé ayant des connaissances suffisantes de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn et/ou de la colite ulcéreuse, et une compréhension approfondie des marges d'efficacité et d'innocuité de ce médicament.

REMSIMA SC n'est pas destiné à être utilisé comme traitement d'induction chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse.

1.1 Pédiatrie

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité de REMSIMA SC chez les enfants de moins de 18 ans; par conséquent, l'indication dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Les études cliniques menées sur REMSIMA SC comprenaient des nombres insuffisants de patients âgés de 65 et plus pour déterminer si leur réponse est différente de celle des patients plus jeunes. Les patients gériatriques qui ont reçu un traitement par l'infliximab intraveineux avaient des profils d'efficacité et de sécurité comparables à ceux des patients plus jeunes. L'incidence des infections étant plus élevée dans la population âgée en général, il convient d'être prudent dans le traitement des personnes âgées (voir 8 Effets indésirables, Infections).

2 Contre-indications

REMSIMA SC est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir la liste complète, *voir* 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

- Dans les cas d'infections sévères comme la sepsie, les abcès, la tuberculose et les infections opportunistes (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Infections).
- Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive modérée ou sévère (de classe III ou IV selon la NYHA) (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire *et* 8 Effets indésirables, Insuffisance cardiaque congestive).
- Chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'infliximab, à d'autres protéines murines ou à l'un des excipients du produit. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement de la monographie du produit.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

RISQUE D'INFECTIONS

Des cas de tuberculose (principalement sous la forme disséminée ou extrapulmonaire), d'infection fongique invasive et d'autres infections opportunistes ont été signalés chez des patients recevant l'infliximab. Certaines de ces infections se sont révélées fatales.

Avant d'instaurer un traitement par REMSIMA SC, il faut s'assurer que le patient n'est atteint d'aucune forme de tuberculose (y compris une forme latente). Pour ce faire, on procédera à une anamnèse détaillée précisant les antécédents personnels de tuberculose, les éventuels contacts antérieurs avec une personne atteinte de tuberculose et les traitements immunosuppresseurs antérieurs et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés, c'est-à-dire l'intradermo-réaction à la tuberculine et la radiographie pulmonaire (au besoin), devront être réalisés chez tous les patients. Rappelons aux médecins qui songent à prescrire REMSIMA SC qu'il est possible d'obtenir un « faux négatif » au test à la tuberculine, notamment chez des patients sévèrement malades ou immunocompromis. En présence de tuberculose latente, le traitement de cette affection doit être instauré avant de commencer un traitement par REMSIMA SC (voir 7 Mises en garde et précautions, Infections).

Lymphome hépatosplénique à cellules T

Depuis la commercialisation de l'infliximab, on a signalé des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T chez des patients traités au moyen d'un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF), dont l'infliximab. Ce type de lymphome à cellules T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très rapide et une issue habituellement fatale. Presque tous ces patients avaient reçu un traitement par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine en concomitance avec un inhibiteur du TNF ou juste avant un tel traitement. La grande majorité des cas observés lors d'un traitement par l'infliximab sont survenus chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse et la plupart d'entre eux ont été rapportés chez des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin (voir 7 Mises en garde et précautions, Cancérogenèse et génotoxicité).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Il est important de vérifier les libellés du produit pour s'assurer que la bonne préparation d'infliximab (intraveineuse ou sous-cutanée) est administrée au patient, tel que prescrit.

REMSIMA SC n'est pas destiné à la perfusion intraveineuse et doit être administré par injection sous-cutanée seulement voir 4.4 Administration.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Polyarthrite rhumatoïde

Pour les patients qui commencent un traitement par l'infliximab :

Le traitement par REMSIMA SC administré par voie sous-cutanée chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave doit être instauré avec des doses de charge d'infliximab par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Lorsqu'une charge sous-cutanée est utilisée, REMSIMA SC 120 mg doit être administré par voie sous-cutanée, suivies d'autres injections sous-cutanée lors de la 1ère, 2ème, 3ème et 4ème semaine après la première injection, puis ensuite toutes les 2 semaines. Si des doses de charge intraveineuse d'infliximab sont pour initier le traitement, 2 perfusions intraveineuses d'infliximab 3 mg/kg doivent être administrées à 2 semaines d'intervalle. Le premier traitement par REMSIMA SC, administré par voie sous-cutanée, doit être instauré en traitement d'entretien 4 semaines après la deuxième administration intraveineuse, voir 4.4 Administration. La dose d'entretien recommandée de REMSIMA SC est de 120 mg une fois toutes les 2 semaines. REMSIMA SC doit être administré en association avec du méthotrexate.

Maladie de Crohn et colite ulcéreuse

Pour les patients qui ont terminé un traitement d'induction par infliximab administré par voie intraveineuse :

La posologie d'entretien recommandée de REMSIMA SC est de 120 mg (en une injection sous-cutanée) une fois toutes les 2 semaines, en commençant 4 semaines après la fin du traitement d'induction.

Pour les patients en cours de traitement d'entretien par l'infliximab intraveineux :

Pour les patients qui reçoivent actuellement un traitement d'entretien par l'infliximab intraveineux et qui effectuent une transition vers un traitement d'entretien par REMSIMA SC, la première dose de REMSIMA SC peut être administrée 8 semaines après la dernière perfusion intraveineuse d'infliximab.

On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant le passage à REMSIMA SC des patients ayant reçu des perfusions intraveineuses d'infliximab supérieures à 3 mg/kg pour la polyarthrite rhumatoïde ou à 5 mg/kg pour la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse toutes les 8 semaines.

Aucun renseignement n'est disponible sur le passage des patients de la préparation sous-cutanée à la préparation intraveineuse d'infliximab.

Enfants
Santé Canada n'a pas autorisé l'indication dans la population pédiatrique (**voir 1 Indications**).

4.4 Administration

La solution de REMSIMA SC 120 mg pour injection sous-cutanée est fournie avec une seringue préremplie (avec ou sans dispositif de protection de l'aiguille automatique) ou un stylo prérempli, et administrée par injection sous-cutanée (sous la peau) seulement. Le mode d'emploi complet est fourni dans les **Renseignements destinés aux patient·e·s**.

Traitement d'induction pour l'instauration du traitement par l'infliximab :

Polyarthrite rhumatoïde

Pour les patients débutant un traitement par l'infliximab, les doses initiales d'induction peuvent être administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Lorsqu'une charge sous-cutanée est utilisée, REMSIMA SC 120 mg doit être administré par voie sous-cutanée, suivies d'autres injections sous-cutanée lors de la 1ère, 2ème, 3ème et 4ème semaine après la première injection. Si des doses de charge intraveineuse d'infliximab sont pour initier le traitement, 2 perfusions intraveineuses d'infliximab 3 mg/kg doivent être administrées à 2 semaines d'intervalle. Veuillez lire les instructions détaillées fournies sur le libellé de la préparation intraveineuse d'infliximab sélectionnée.

Colite ulcéreuse et maladie de Crohn

Pour les patients débutant un traitement par infliximab, les doses d'induction doivent être administrées par voie intraveineuse.. Veuillez lire les instructions détaillées fournies sur le libellé de la préparation intraveineuse d'infliximab sélectionnée.

Traitement d'entretien par REMSIMA SC :

Polyarthrite rhumatoïde, colite ulcéreuse et maladie de Crohn

- La première dose du traitement d'entretien par REMSIMA SC peut être administrée sous la supervision d'un professionnel de santé quatre semaines après la dernière perfusion IV d'induction (c.-à-d., à la semaine 6 après les deux perfusions IV des semaines 0 et 2 pour la polyarthrite rhumatoïde; à la semaine 10 après les trois doses en perfusions IV des semaines 0, 2 et 6 pour la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn) ou 2 semaines après les cinq doses par injection aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 pour la polyarthrite rhumatoïde.

- La première dose d'entretien de REMSIMA SC peut également être administrée sous la supervision d'un professionnel de santé 8 semaines après la dernière perfusion IV pour les patients recevant déjà un traitement d'entretien à l'infliximab.

- Le professionnel de santé doit assurer un suivi approprié des patients afin de détecter toute réaction systémique liée à l'injection et toute réaction localisée au point d'injection.

- Pour les injections subséquentes de REMSIMA SC et après une formation adéquate dans la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'auto-injecter avec le REMSIMA SC si leur médecin détermine que cela est approprié. Un suivi médical adéquat doit être fourni par le médecin au besoin. Il faut évaluer l'aptitude des patients à effectuer l'administration sous-cutanée à domicile et les aviser d'informer leur professionnel de la santé s'ils éprouvent des symptômes de réaction allergique avant d'administrer la dose

suivante. Les patients doivent obtenir immédiatement des soins médicaux s'ils présentent des symptômes de réactions allergiques graves. Le traitement par REMSIMA SC doit être interrompu si les patients présentent une réaction allergique ou d'hypersensibilité systémique grave.

- REMSIMA SC doit être conservé au réfrigérateur à une temperature de 2 à 8 °C. **Ne pas congeler**. REMSIMA SC peut être conservé à une température pouvant atteindre 25 °C pendant une période maximale de 28 jours. REMSIMA SC doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans la période de 28 jours (voir 11 Conservation, stabilité et mise au rebut).

4.5 Dose oubliée :

Dose oubliée jusqu'à 7 jours
Si le patient oublie une dose de REMSIMA SC pendant une période allant jusqu'à 7 jours après la date initialement prévue pour la dose, la dose oubliée doit être prise immédiatement. La dose suivante doit être administrée selon la date prévue initialement et, par la suite, toutes les deux semaines.

Dose oubliée pendant 8 jours ou plus
Si le patient oublie une dose de REMSIMA SC pendant 8 jours ou plus après la date initialement prévue pour la dose, il ne faut pas prendre la dose oubliée. La dose suivante doit être administrée selon la prochaine date prévue initialement et, par la suite, toutes les deux semaines.

5 Surdose

Des doses répétées d'infliximab sous-cutané pouvant atteindre 240 mg ont été administrées sans aucun effet toxique direct. En cas de surdosage, on recommande de surveiller chez le patient l'apparition d'éventuels signes ou symptômes de réactions ou d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement le traitement symptomatique qui s'impose.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	1 ml de solution stérile / 120 mg/ seringue préremplie 1 ml de solution stérile / 120 mg/ seringue préremplie avec dispositif de protection de l'aiguille automatique 1 ml de solution stérile / 120 mg/ stylo prérempli	acide acétique, acétate de sodium trihydraté, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables

REMSIMA SC (infliximab injection) est formé d'un anticorps monoclonal chimérique IgG1 (immunoglobuline G1) qui se fixe avec une grande affinité au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) humain.

Le REMSIMA SC est présenté sous forme de solution transparente à opalescente, incolore à brun pâle, dans une seringue préremplie ou un stylo prérempli à usage unique. Chaque seringue ou stylo fournit une dose unique de 120 mg d'infliximab, l'ingrédient actif. Une seringue ou un stylo à dose unique de REMSIMA SC renferme les composants suivants : infliximab, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, sorbitol, polysorbate 80 et eau pour injection.

Le stylo prérempli (présentations munies d'une aiguille de calibre 27 G ou 29 G), la seringue préremplie et la seringue préremplie munie d'un protège-aiguille sont offerts en formats de 1, 2 et 4 unités.

7 Mises en garde et précautions

Voir la section 3, « Encadré sur les mises en garde et précautions importantes ».

Généralités

Afin d'assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé, les aidants et les patients doivent reconnaître l'importance de consigner tant le nom de marque que le nom non exclusif (ingrédient actif), de même que d'autres identificateurs distinctifs du produit tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Risque d'infections

Des cas graves d'infections d'origine bactérienne (y compris de sepsie et de pneumonie) ou d'infections fongiques invasives, virales ou causées par d'autres agents pathogènes opportunistes ont été signalés chez des patients recevant un inhibiteur du TNF. Certaines de ces infections se sont révélées fatales. Dans de nombreux cas, ces infections graves chez des patients recevant l'infliximab ont été contractées alors que les patients recevaient un traitement immunosuppresseur concomitant, ce qui, en plus de leur maladie, pouvait les prédisposer aux infections.

REMSIMA SC ne doit pas être administré aux patients atteints d'une infection évolutive d'importance clinique, y compris la tuberculose. La prudence est de mise lorsqu'on

envisage de prescrire REMSIMA SC à des patients atteints d'une infection chronique ou ayant eu des infections à répétition. Ces patients doivent être étroitement surveillés pendant et après le traitement afin de déceler tout signe et symptôme d'infection. Toute nouvelle infection mérite une surveillance étroite. Si une infection grave se manifeste, l'arrêt du traitement par REMSIMA SC s'impose (*voir* 8 Effets indésirables, Infections).

Des cas d'histoplasmose, de coccidioïdomycose, de blastomycose, de listériose, de pneumocystose et de tuberculose ont été signalés chez des patients recevant l'infliximab. Dans le cas des patients ayant résidé ou voyagé dans des régions où l'histoplasmose, la coccidioïdomycose ou la blastomycose sévit à l'état endémique, il importe de bien peser les risques en regard des avantages du traitement par REMSIMA SC avant d'instaurer ou de poursuivre celui-ci.

Infection fongique invasive

Lorsqu'une affection systémique grave survient chez des patients traités par REMSIMA SC, une infection fongique invasive, telle qu'aspergillose, candidose, pneumocystose, histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose, doit être soupçonnée. Ce type d'infection peut se présenter sous une forme disséminée plutôt que localisée, et le résultat du test antigène-anticorps peut être négatif chez certains patients présentant une infection évolutive. Un traitement antifongique empirique approprié doit être envisagé pendant l'établissement du diagnostic. La décision d'administrer un traitement antifongique empirique doit être prise de concert avec un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques invasives et doit tenir compte à la fois du risque d'infection fongique sévère et des risques liés au traitement antifongique.

Tuberculose

Des cas de tuberculose évolutive sont survenus chez des patients recevant l'infliximab pendant ou après un traitement contre une tuberculose latente. Les patients traités par REMSIMA SC doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de tuberculose évolutive pendant et après le traitement, y compris les patients ayant un résultat négatif au test de dépistage de la tuberculose latente. La possibilité d'une tuberculose non diagnostiquée doit être envisagée, particulièrement chez les patients qui ont immigré de pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, chez les patients qui ont voyagé dans de tels pays et les patients qui ont été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose évolutive. Avant l'instauration du traitement par REMSIMA SC, tous les patients doivent faire l'objet d'une anamnèse rigoureuse. Certains patients ayant déjà reçu un traitement contre la forme latente ou évolutive de la tuberculose ont présenté une tuberculose évolutive au cours du traitement par l'infliximab. On doit envisager un traitement antituberculeux avant d'instaurer un traitement par REMSIMA SC chez les patients qui ont des antécédents de tuberculose évolutive ou latente et chez qui le traitement adéquat de cette affection ne peut être confirmé. On doit également envisager un traitement antituberculeux préalable chez les patients qui présentent plusieurs facteurs de risque ou un risque très élevé d'infection par le bacille de la tuberculose, même s'ils ont obtenu un résultat négatif au test de dépistage de la tuberculose latente. La décision d'instaurer un traitement antituberculeux chez ces patients doit être prise uniquement après consultation d'un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose et doit tenir compte à la fois du risque de tuberculose latente et des risques liés au traitement antituberculeux.

Infections opportunistes

Des infections opportunistes causées par des organismes bactériens, mycobactériens, fongiques invasifs, viraux ou parasites, notamment l'aspergillose, la blastomycose, la

candidose, la coccidioïdomycose, l'histoplasmose, la légionellose, la listériose, la pneumocystose et la tuberculose, ont été signalées lors de traitements par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab. La forme disséminée de la maladie était plus fréquente que la forme localisée.

Administration concomitante d'un inhibiteur du TNFα et d'anakinra
Des infections graves et des neutropénies ont été observées lors d'études cliniques au cours desquelles l'anakinra et un autre agent anti-TNFα, l'étanercept, étaient administrés de façon concomitante sans qu'aucun avantage clinique supplémentaire n'ait été mis en évidence comparativement à l'administration d'étanercept seul. Étant donné la nature des manifestations indésirables observées lors de l'administration concomitante d'étanercept et d'anakinra, des effets toxiques similaires pourraient résulter de l'administration concomitante d'anakinra et d'autres agents anti-TNFα. Par conséquent, l'administration concomitante d'REMSIMA SC et d'anakinra n'est pas recommandée.

Administration concomitante d'REMSIMA SC et d'abatacept
Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'agents anti-TNF et d'abatacept a été associée à un risque accru d'infections, y compris d'infections graves, sans avantage clinique supplémentaire, comparativement à l'administration d'agents anti-TNF seuls. En raison de la nature des manifestations indésirables observées lors de l'administration concomitante d'agents anti-TNF et d'abatacept, l'administration concomitante d'REMSIMA SC et d'abatacept n'est pas recommandée.

Administration concomitante avec d'autres agents biologiques
Nous ne disposons pas de données suffisantes sur l'utilisation concomitante d'REMSIMA SC et d'autres agents biologiques servant à traiter les mêmes affections qu'REMSIMA SC. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser REMSIMA SC en concomitance avec ces agents biologiques en raison du risque accru d'infection.

Changement d'agent biologique
Quand on remplace un agent biologique par un autre, il importe de continuer à surveiller les patients, car le chevauchement des activités biologiques pourrait augmenter davantage le risque d'infection.

Cancérogenèse et génotoxicité

Lymphome
Des lymphomes ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab. Au cours des essais cliniques, l'incidence des lymphomes a été plus élevée chez les patients traités par infliximab que l'incidence escomptée dans la population en général. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn, notamment ceux qui présentent une maladie fortement évolutive et/ou qui sont exposés de manière chronique à des agents immunosuppresseurs, pourraient être exposés à un risque plus élevé de lymphome que la population en général (ce risque pouvant être multiplié plusieurs fois), même s'ils ne reçoivent aucun anti-TNF. On ne connaît pas le rôle que pourraient jouer les anti-TNF dans le développement d'une affection maligne.

Lymphome hépatosplénique à cellules T
Depuis la commercialisation du produit, des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab. Ce type de lymphome à cellules T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très rapide

et une issue habituellement fatale. Presque tous ces patients avaient reçu un traitement par de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance avec ou juste avant un inhibiteur du TNF. La grande majorité des cas observés lors d'un traitement par l'infliximab sont survenus chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse et la plupart d'entre eux ont été rapportés chez des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T ont également été signalés chez des patients atteints de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse qui prenaient de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine, mais qui n'étaient pas traités par l'infliximab. Avant d'instaurer ou de poursuivre le traitement par REMSIMA SC chez un patient recevant un immunosuppresseur tel que l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, la nécessité de poursuivre le traitement immunosuppresseur à la lumière des risques potentiels du traitement concomitant doit être soigneusement évaluée. Le lien de causalité entre le lymphome hépatosplénique à cellules T et le traitement par l'infliximab demeure incertain.

Leucémie
Depuis la commercialisation du produit, des cas de leucémie aiguë et chronique associés à l'utilisation d'un inhibiteur du TNF ont été signalés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'affections faisant l'objet d'autres indications. Même en l'absence de traitement aux inhibiteurs du TNF, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pourraient présenter un risque plus élevé (environ 2 fois plus élevé) d'être atteints d'une leucémie que la population en général.

Affections malignes autres qu'un lymphome
Dans le volet comparatif d'essais cliniques portant sur certains inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes (autres que le lymphome et que le cancer de la peau [à l'exception des mélanomes]) chez les patients recevant ces anti-TNF que chez les sujets témoins (*voir* 8 Effets indésirables, Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs). Le taux d'affections malignes autres qu'un lymphome parmi les patients traités par l'infliximab était semblable à celui escompté dans la population en général, alors qu'il était plus bas que prévu chez les sujets témoins.

Lors d'un essai clinique exploratoire évaluant l'utilisation de l'infliximab chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou sévère, on a observé un plus grand nombre d'affections malignes chez les patients qui ont reçu l'infliximab que chez les sujets témoins. Tous ces patients avaient des antécédents de tabagisme lourd.

Cancer du col de l'utérus
Une étude de cohorte rétrospective de population utilisant les données des registres de santé nationaux suédois a montré une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées avec de l'infliximab par comparaison avec des patientes n'ayant jamais été traitées par des produits biologiques ou avec la population générale, y compris des patientes âgées de plus de 60 ans. Une relation de causalité entre l'infliximab et le cancer du col de l'utérus ne peut pas être exclue. Un dépistage périodique doit continuer à être effectué chez les femmes traitées par REMSIMA SC, y compris celles âgées de plus de 60 ans.

Cancers de la peau
Des cas de mélanome et de carcinome à cellules de Merkel ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab. Un examen de la peau à intervalles réguliers est recommandé pour tous les patients, notamment ceux qui présentent des facteurs de risque de cancer cutané.

On ignore si le traitement anti-TNF joue un rôle dans le développement d'affections malignes. On doit user de prudence avant de prescrire un traitement anti-TNF à des patients ayant des antécédents d'affections malignes ou avant de poursuivre un tel traitement chez les patients qui développent une affection maligne (*voir* 8 Effets indésirables, Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs).

Aucune étude à long terme permettant d'évaluer le potentiel carcinogène de l'infliximab chez l'animal n'a été effectuée. On n'a pas observé d'effet clastogène lors de l'épreuve du micronoyau réalisée in vivo chez la souris ni d'effet mutagène lors du test d'Ames réalisé au moyen de *Salmonella* et d'*Escherichia* coli. Une analyse effectuée au moyen de lymphocytes humains n'a mis en lumière aucune aberration chromosomique. Des études de tumorogénicité réalisées chez des souris présentant une carence en TNFα ont révélé que la fréquence de tumeurs n'augmentait pas lorsque les animaux étaient exposés à des substances reconnues pour leur effet d'induction et/ou d'activation des tumeurs.

Appareil cardiovasculaire

REMSIMA SC doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). L'état des patients doit être étroitement surveillé, et le traitement par REMSIMA SC ne doit pas être poursuivi en cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque ou d'aggravation de tels symptômes (*voir* 2 Contre-indications *et* 8 Effets indésirables, Insuffisance cardiaque congestive).

Les résultats d'une étude à répartition aléatoire évaluant l'utilisation de l'infliximab chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (de classe III/IV selon la NYHA) semblait indiquer un taux de mortalité plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement par l'infliximab intraveineux à la dose de 10 mg/kg et un taux plus élevé de manifestations cardiovasculaires indésirables chez les patients ayant reçu un traitement par l'infliximab aux doses de 5 et de 10 mg/kg.

Conduite et utilisation de machines

REMSIMA SC pourrait influer légèrement sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. L'administration d'REMSIMA SC pourrait entraîner des étourdissements.

Système sanguin et lymphatique

Des cas de pancytopénie, de leucopénie, de neutropénie et de thrombocytopénie ont été signalés chez des patients recevant un traitement par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab. On doit faire preuve de prudence quand des patients sous REMSIMA SC ont des antécédents de cytopénies importantes ou présentent de telles affections. Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une dyscrasie sanguine (p. ex., fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). Si d'importantes anomalies hématologiques sont confirmées, l'arrêt du traitement par REMSIMA SC doit être envisagé.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Les données de pharmacovigilance sur l'infliximab font état de cas de jaunisse et d'hépatite non infectieuse dont certains avec des caractéristiques d'hépatite auto-immune. Quelques cas isolés d'insuffisance hépatique s'étant soldés par une transplantation du foie ou un décès se sont également produits. Aucun lien de cause à effet n'a été établi entre ces manifestations et l'utilisation de l'infliximab. Dans les essais cliniques menés chez des patients atteints de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse, trois patients traités par REMSIMA SC ont présenté

une lésion hépatique d'origine médicamenteuse fondée sur des élévations des transaminases hépatiques, dont un sujet présentant également une élévation de la bilirubine (voir 8 Effets indésirables, Manifestations hépatobiliaires). Les patients qui manifestent des signes ou des symptômes de dysfonctionnement hépatique doivent être examinés afin de déterminer s'il y a ou non une atteinte hépatique. En présence d'une jaunisse et/ou d'une hausse des taux d'ALT correspondant à au moins 5 fois la limite supérieure normale, le traitement par REMSIMA SC doit être immédiatement interrompu et un examen plus approfondi des signes anormaux doit être mené. Comme cela a été le cas avec d'autres agents immunosuppresseurs, on a observé des cas, quoique très rares, de réactivation du virus de l'hépatite B chez certains patients traités par l'infliximab qui étaient des porteurs chroniques de ce virus (séropositifs au test de détection de l'antigène de surface). Un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être effectué avant d'instaurer un traitement par des immunosuppresseurs, y compris REMSIMA SC. Chez les patients séropositifs pour l'antigène de surface du VHB, la consultation d'un médecin possédant des compétences dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. Les patients qui sont des porteurs chroniques du VHB doivent être correctement évalués avant l'instauration du traitement par REMSIMA SC et surveillés de près pendant le traitement ainsi que pendant plusieurs mois après la fin du traitement.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité
L'utilisation de l'infliximab a été associée à des réactions d'hypersensibilité pouvant survenir à divers moments. Ces réactions, notamment l'urticaire, la dyspnée et/ou le bronchospasme, l'œdème laryngé et l'hypotension, sont survenues pendant la perfusion d'infliximab intraveineux ou au cours des 2 heures qui ont suivi. Dans certains cas cependant, des réactions évoquant la maladie sérique ont été observées de 3 à 12 jours après la perfusion chez des patients atteints de la maladie de Crohn et de polyarthrite rhumatoïde qui avaient repris un traitement par l'infliximab après une longue interruption. Les symptômes associés à ces réactions comprennent la fièvre, les éruptions cutanées, les céphalées, les maux de gorge, les myalgies, les polyarthralgies, l'œdème du visage et des mains et/ou la dysphagie. Ces réactions ont été associées à une hausse marquée des titres d'anticorps dirigés contre l'infliximab, à une baisse des concentrations sériques de l'infliximab sous le seuil minimal de détection et à une perte d'efficacité possible du médicament. Le traitement par REMSIMA SC doit être interrompu en présence d'une réaction sévère. Par ailleurs, on doit avoir à sa disposition des médicaments adéquats pour traiter immédiatement des réactions d'hypersensibilité éventuelles (par exemple, de l'acétaminophène, des antihistaminiques, des corticostéroïdes et/ou de l'épinéphrine) (*voir* 8 Effets indésirables, Réactions d'hypersensibilité).

Réactions d'hypersensibilité retardées
Dans des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité retardées ont été signalées. Les données disponibles suggèrent une augmentation du risque d'hypersensibilité retardée avec une augmentation de l'intervalle entre les doses d'infliximab. Les patients doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin s'ils éprouvent des réactions indésirables retardées. Si le traitement des patients est repris après une période prolongée, ils doivent être étroitement surveillés pour l'apparition de signes et de symptômes d'hypersensibilité retardée.

Réactions d'hypersensibilité consécutives à la réadministration de l'infliximab
Dans un essai clinique sur la polyarthrite rhumatoïde, durant lequel des sujets recevaient une faible dose de méthotrexate, un traitement d'induction consistant en l'administration de trois doses d'infliximab après une période sans traitement a entraîné une incidence plus élevée de

réactions graves et sévères liées à la perfusion au cours de la phase de réinduction que ce qui avait été signalé lors d'essais sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn durant lesquels une période sans traitement était suivie d'un traitement d'entretien régulier sans phase de réinduction. La plupart de ces réactions sont survenues au cours de la deuxième perfusion de réinduction à la semaine 2. Les réactions graves liées à la perfusion comprenaient, entre autres, les réactions suivantes : anaphylaxie, urticaire, œdème facial; frissons et démangeaisons. Après une période sans traitement, il n'est donc pas recommandé de réadministrer un traitement par l'infliximab avec une phase de réinduction. Il n'existe aucune donnée disponible concernant la réadministration du produit aux patients ayant reçu un traitement d'entretien par REMSIMA SC.

Auto-immunité
Le traitement par l'infliximab peut entraîner la formation d'auto-anticorps et l'apparition d'un syndrome pseudolupique. Si un patient présente des symptômes évoquant un tel syndrome à la suite d'un traitement par l'infliximab, ce traitement doit être interrompu (*voir* 8 Effets indésirables, Auto-anticorps/Syndrome pseudolupique).

Immunogénicité
Le traitement par l'infliximab peut être associé à la formation d'anticorps dirigés contre l'infliximab (*voir* 8 Effets indésirables, Réactions d'hypersensibilité).

Dans une étude de phase III sur la polyarthrite rhumatoïde (CT-P13 3.5 Partie 2) chez des patients ayant reçu un traitement concomitant par le MTX, les anticorps anti-infliximab sont apparus à la semaine 30 chez 48,4 % et 57,1 % des patients recevant l'infliximab sous-cutané et l'infliximab intraveineux, respectivement.

Dans les études cliniques de phase III portant sur la colite ulcéreuse (CT-P13 3.7), 62,7 % des participants traités par REMSIMA SC ont développé des anticorps anti-médicament à l'infliximab par voie sous-cutanée, et dans l'étude clinique de phase III sur la maladie de Crohn (CT-P13 3.8), 65,1 % des sujets traités par REMSIMA SC ont développé des anticorps anti-médicament contre l'infliximab sous-cutané.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn qui étaient positifs à l'anticorps étaient plus susceptibles d'avoir des taux de clairance plus élevés que ceux qui étaient négatifs aux anticorps.

Les analyses d'immunogénicité sont généralement propres à chaque produit. La comparaison entre les taux d'anticorps anti-infliximab et les taux d'anticorps observés avec d'autres produits ou la comparaison de l'incidence des anticorps dans différents tests sans validation croisée n'est pas pertinente.

Vaccination
Avant d'instaurer un traitement par REMSIMA SC, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination de tous les patients, conformément au calendrier de vaccination en vigueur.

Vaccins vivants/Agents infectieux thérapeutiques
Nous disposons de données limitées sur la réponse à la vaccination par vaccins vivants et sur les infections consécutives à l'administration de vaccins renfermant des agents vivants chez les patients recevant un traitement anti-TNF. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des

infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est déconseillé d'administrer des vaccins vivants en concomitance avec REMSIMA SC.

Exposition du nourrisson in utero

Un cas mortel d'infection disséminée par le bacille de Calmette et Guérin (BCG) a été signalé chez un nourrisson ayant reçu le vaccin BCG après exposition in utero à l'infliximab. Il est recommandé d'attendre douze mois après la naissance avant l'administration de vaccins vivants à des nourrissons ayant été exposés in utero à l'infliximab. L'administration d'un vaccin vivant à des nourrissons de moins de 12 mois peut être envisagée si l'exposition à l'infliximab a été limitée au premier trimestre de la grossesse ou si les concentrations sériques d'infliximab chez ces nourrissons sont indétectables, ou s'il existe un bénéfice clinique évident pour le nourrisson (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Grossesse).

Exposition du nourrisson par le lait maternel

L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité par une mère sous infliximab n'est pas recommandée, à moins que les concentrations sériques d'infliximab chez le nourrisson soient indétectables (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Allaitement).

Agents infectieux thérapeutiques

D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques, tels que des bactéries vivantes atténuées (par exemple, l'instillation intravésicale de BCG pour le traitement du cancer), peuvent entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est déconseillé d'administrer ce type d'agents en concomitance avec REMSIMA SC.

Vaccins non vivants
Dans un sous-groupe de patients d'une étude menée sur l'infliximab intraveineux chez des patients atteints de PR, les pourcentages de patients dont le titre d'anticorps mesuré après l'administration d'un vaccin polyvalent antipneumococcique avait doublé étaient similaires dans chaque groupe de traitement, ce qui indique que l'infliximab n'a pas eu d'effet sur la réponse immunitaire humorale indépendante des lymphocytes T.

Système nerveux
L'infliximab, tout comme d'autres inhibiteurs du TNF, a été associé à des crises épileptiques et à l'apparition ou à l'exacerbation de symptômes cliniques et/ou de manifestations radiologiques de troubles de démyélinisation du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques et la névrite optique, et de troubles de démyélinisation du système nerveux périphérique y compris le syndrome de Guillain-Barré. Les prescripteurs doivent user de prudence lorsqu'ils envisagent d'utiliser REMSIMA SC chez des patients atteints de tels troubles neurologiques et doivent cesser le traitement si ces troubles se manifestent.

Les médecins doivent informer les patients de l'existence d'une notice incluse dans l'emballage avec des renseignements destinés au patient, leur transmettre les renseignements qu'elle contient et s'assurer qu'ils sont bien compris.

Considérations périopératoires
Nous ne disposons que de données limitées sur l'innocuité du traitement par l'infliximab chez les patients qui ont subi des interventions chirurgicales, y compris une arthroplastie. La longue demi-vie de l'infliximab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est envisagée. Un patient qui doit avoir recours à une chirurgie alors qu'il reçoit un traitement par REMSIMA SC doit faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler la présence d'infections, et des mesures appropriées doivent être prises, le cas échéant.

Santé reproductive

- **Fertilité**

Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une méthode de contraception adéquate pour ne pas devenir enceintes et continuer la contraception pendant au moins six mois après le dernier traitement par REMSIMA SC.

On ne sait pas si l'infliximab peut affecter le potentiel reproductif.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

On ne sait pas si REMSIMA SC peut avoir des effets néfastes sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Comme tout autre IgG, l'infliximab traverse la barrière placentaire. L'infliximab a été retrouvé dans le sérum de nourrissons jusqu'à l'âge de 12 mois après la naissance. On ignore la signification clinique de faibles concentrations sériques d'infliximab sur l'état immunitaire chez les nourrissons. À la suite d'une exposition in utero à l'infliximab, les nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infection, y compris des infections disséminées pouvant se révéler mortelles (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire, Vaccins vivants/Agents infectieux thérapeutiques et Vaccins non vivants).

7.1.2 Allaitement

De faibles concentrations d'infliximab ont été détectées dans le lait maternel et dans le sérum du nourrisson allaité. Bien que l'on s'attende à ce que l'exposition systémique chez le nourrisson allaité soit faible, car l'infliximab est principalement dégradé dans le tube digestif, l'administration de vaccins vivants à un nourrisson allaité par une mère sous infliximab n'est pas recommandée sauf si les concentrations sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables. Selon des données limitées tirées d'articles publiés, le taux d'infection des nourrissons exposés à l'infliximab par le lait maternel n'a pas augmenté et les nourrissons se sont développés normalement. L'utilisation de REMSIMA SC pendant l'allaitement doit tenir compte de l'importance du médicament pour la mère et du bénéfice de l'allaitement pour la santé du nourrisson.

7.1.3 Enfants et adolescents

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé l'indication dans la population pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune étude particulière sur l'infliximab sous-cutanée chez les patients âgés n'a été menée. Aucune différence majeure liée à l'âge n'a été observée sur la clairance ou le volume de distribution de l'infliximab intraveineux dans les essais cliniques, ce qui suggère que son utilisation chez les personnes âgées ne serait associée à aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité, et on s'attend à ce qu'il en soit de même pour l'infliximab sous-cutanée. Des études menées sur l'infliximab intraveineux indiquent un risque possiblement plus élevé d'infections graves chez des patients âgés de 65 ans et plus. Les données actuellement disponibles pour déterminer si l'utilisation du REMSIMA SC comporte des différences dans le profil de sécurité chez les adultes plus âgés sont inadéquates.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent tant lors des essais cliniques que dans les rapports de pharmacovigilance sont les suivants : infections, réactions allergiques et réactions liées à la perfusion. D'après les mêmes sources, les effets indésirables du médicament signalés moins fréquemment, mais pouvant être graves et cliniquement pertinents comprennent les manifestations hépatobiliaires (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**),** les troubles de démyélinisation (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Système nerveux**)** et les lymphomes (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Cancérogenèse et génotoxicité**).**

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le profil de sécurité de l'infliximab sous-cutané a été évalué dans une étude de phase I/III en groupes parallèles chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active et dans des études de phase III contrôlées par placebo chez des patients atteints de colite ulcéreuse active et de la maladie de Crohn. La population de sécurité comprenait 168 patients dans le groupe infliximab sous-cutané et 175 patients dans le groupe infliximab intraveineux pour la polyarthrite rhumatoïde ; 296 patients dans le groupe infliximab sous-cutané pour la colite ulcéreuse et 238 patients dans le groupe infliximab sous-cutané pour la maladie de Crohn. Pour plus de détails sur l'étude, voir **Partie II, 14 Études cliniques**.

Polyarthrite rhumatoïde

Au total, des événements indésirables découlant du traitement (EIDT) ont été signalés chez 62 % des patients (60 % des patients traités par l'infliximab sous-cutané contre 65 % des patients traités par l'infliximab intraveineux) et des événements indésirables graves découlant du traitement (EIGDT) ont été signalés chez 6 % des patients (5 % des patients traités par l'infliximab sous-cutané contre 8 % des patients traités par l'infliximab intraveineux).

La partie 2 de l'étude CT-P13 3.5 était une étude à répartition aléatoire, en groupes parallèles et à doses multiples de 64 semaines visant à évaluer l'efficacité, la pharmacocinétique et la sécurité de l'infliximab sous-cutané chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). L'étude a été menée pour établir la non-infériorité thérapeutique de l'infliximab sous-cutané, par rapport à celle de l'infliximab intraveineux, chez 343 patients atteints de PR.

Tableau 1 : Nombre de patients atteints de PR présentant au moins un événement indésirable découlant du traitement (fréquence d'au moins 3 patients) pendant la phase d'entretien de l'essai portant sur la PR (étude CT-P13 3.5 Partie 2)

	Semaine 6 à < semaine 30		Semaine 6 à semaine 64	
	Infliximab intraveineux (N=175)	Infliximab sous-cutanée (N=168)	Infliximab intraveineux[a] (N=175)	Infliximab sous-cutanée (N=168)
Patients ayant présenté au moins 1 manifestation	71 (40,6)	54 (32,1)	117 (66,9)	92 (54,8)
Terminologie préconisée selon le système, l'appareil ou l'organe				
Troubles du sang et du système lymphatique				
Anémie	1 (0,6)	2 (1,2)	2 (1,1)	2 (1,2)
Leucopénie	3 (1,7)	3 (1,8)	4 (2,3)	3 (1,8)
Neutropénie	3 (1,7)	4 (2,4)	3 (1,7)	6 (3,6)
Troubles gastro-intestinaux				
Douleur abdominale	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,2)
Diarrhée	0	1 (0,6)	1 (0,6)	4 (2,4)
Nausées	0	0	1 (0,6)	2 (1,2)
Maux de dents	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,2)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Réaction au point d'injection	4 (2,3)	11 (6,5)	22 (12,6)	30 (17,9)
Infections et infestations				
Bactériurie asymptomatique	0	0	2 (1,1)	3 (1,8)
Bronchite	3 (1,7)	3 (1,8)	4 (2,3)	5 (3,0)
Cystite	2 (1,1)	0	3 (1,7)	0
Infection tuberculeuse latente	1 (0,6)	1 (0,6)	10 (5,7)	8 (4,8)
Rhinopharyngite	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,2)
Herpès buccal	2 (1,1)	3 (1,8)	3 (1,7)	4 (2,4)
Pharyngite	1 (0,6)	3 (1,8)	2 (1,1)	3 (1,8)
Pneumonie	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,2)
Rhinite	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,1)	1 (0,6)
Amygdalite	1 (0,6)	0	3 (1,7)	1 (0,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (3,4)	4 (2,4)	13 (7,4)	8 (4,8)
Infection des voies urinaires	4 (2,3)	3 (1,8)	7 (4,0)	9 (5,4)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	6 (3,4)	7 (4,2)	14 (8,0)	10 (6,0)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Réaction systémique	8 (4,6)	1 (0,6)	10 (5,7)	5 (3,0)
Essais de laboratoire				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	5 (2,9)	4 (2,4)	9 (5,1)	7 (4,2)
Augmentation de	3 (1,7)	1 (0,6)	6 (3,4)	2 (1,2)

	Semaine 6 à < semaine 30		Semaine 6 à semaine 64	
	Infliximab intraveineux (N=175)	Infliximab sous-cutanée (N=168)	Infliximab intraveineux[a] (N=175)	Infliximab sous-cutanée (N=168)
l'aspartate aminotransférase				
Augmentation du taux sanguin de créatine kinase	0	0	2 (1,1)	2 (1,2)
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	3 (1,7)	1 (0,6)	3 (1,7)	3 (1,8)
Augmentation des transaminases	2 (1,1)	0	3 (1,7)	1 (0,6)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur au dos	2 (1,1)	1 (0,6)	4 (2,3)	2 (1,2)
Polyarthrite rhumatoïde	4 (2,3)	2 (1,2)	6 (3,4)	7 (4,2)
Arthrose spinale	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,1)	1 (0,6)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	3 (1,7)	1 (0,6)	3 (1,7)	2 (1,2)
Maux de tête	4 (2,3)	2 (1,2)	7 (4,0)	6 (3,6)
Troubles vasculaires				
Hypertension	1 (0,6)	1 (0,6)	4 (2,3)	1 (0,6)

Remarque : Les données des semaines 6 à < 30 comparent la sécurité de l'infliximab sous-cutané et de l'infliximab intraveineux, alors que les données des semaines 6 à 64 montrent le profil global de la sécurité de l'infliximab sous-cutané ou de l'infliximab intraveineux suivi d'un traitement d'entretien par l'infliximab sous-cutané.

[a] L'infliximab intraveineux a été remplacé par l'infliximab sous-cutané à la semaine 30

Colite ulcéreuse

Dans la CU, des événements indésirables découlant du traitement (EIDT) ont été signalés chez 67,6 % des patients traités par l'infliximab sous-cutané et 59,3 % des patients traités par le placebo. Des événements indésirables graves découlant du traitement (EIGDT) ont été signalés chez 6,4 % des patients traités par infliximab sous-cutané contre 2,9 % des patients traités par placebo.

Tableau 2 : Nombre de patients atteints de CU présentant au moins un événement indésirable découlant du traitement (EIDT) (fréquence d'au moins 2 % des patients traités par infliximab sous-cutané et taux plus élevé que pour le placebo) au cours de la phase d'entretien des essais sur la CU (étude CT-P13 3.7).''

	Subcutaneous Infliximab (N=296)	Placebo (N=140)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Anémie[a]	16 (5.4)	5 (3.6)
Thrombocytose	6 (2.0)	2 (1.4)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	8 (2.7)	2 (1.4)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Réaction au point d'injection	10 (3.4)	3 (2.1)
Pyrexie	8 (2.7)	3 (2.1)
Infections et infestations		

	Subcutaneous Infliximab (N=296)	Placebo (N=140)
COVID-19[c]	32 (10.8)	9 (6.4)
Pharyngite	6 (2.0)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	9 (3.0)	3 (2.1)
Infection des voies urinaires[d]	6 (2.0)	2 (1.4)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Réaction liée à la perfusion	12 (4.1)	4 (2.9)
Essais de laboratoire		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	10 (3.4)	2 (1.4)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	13 (4.4)	2 (1.4)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	17 (5.7)	7 (5)
Troubles vasculaires		
Hypertension	9 (3.0)	2 (1.4)

[a] Anémie : comprend l'anémie et l'anémie ferriprive.
[b] Douleur abdominale : comprend la douleur abdominale, la douleur abdominale supérieure, la douleur abdominale inférieure, la gêne abdominale.
[c] COVID-19 : comprend COVID-19 et COVID-19 pneumonie
[d] Infection des voies urinaires : comprend l'infection des voies urinaires et la pyélonéphrite.
[e] Hypertension : comprend l'hypertension et l'hypertension essentielle

Maladie de Crohn

Dans la MC, des événements indésirables découlant du traitement (EIDT) ont été signalés chez 72,3 % des patients traités par infliximab sous-cutané et 61,9 % des patients traités par placebo. Des événements indésirables graves découlant du traitement (EIGDT) ont été signalés chez 6,7 % des patients traités par infliximab sous-cutané contre 7,6 % des patients traités par placebo.

Tableau 3 – Nombre de patients atteints de la maladie de Crohn ayant présenté au moins un événement indésirable découlant du traitement (EIDT) (fréquence d'au moins 2 % des patients traités par infliximab sous-cutané et taux plus élevé que pour le placebo) au cours de la phase d'entretien de l'essai sur la maladie de Crohn (étude CT-P13 3.8).

	Subcutaneous Infliximab (N=238)	Placebo (N=105)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Anémie[a]	15 (6.3)	6 (5.7)
Leucopénie	6 (2.5)	0
Neutropénie	8 (3.4)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	11 (4.6)	4 (3.8)
Diarrhée	11 (4.6)	2 (1.9)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Réaction au point d'injection	14 (5.9)	1 (1.0)
Infections et infestations		
COVID-19[b]	27 (11.3)	5 (4.8)
Herpès buccal	6 (2.5)	1 (1.0)
Infections des voies respiratoires supérieures[c]	20 (8.4)	6 (5.7)
Infection des voies urinaires [d]	7 (2.9)	2 (1.9)

	Subcutaneous Infliximab (N=238)	Placebo (N=105)
Essais de laboratoire		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	9 (3.8)	1 (1.0)
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	9 (3.8)	2 (1.9)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypertriglycéridémie	5 (2.1)	1 (1.0)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	9 (3.8)	3 (2.9)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	6 (2.5)	0
Maux de tête	18 (7.6)	5 (4.8)
Troubles vasculaires		
Hypertension [e]	8 (3.4)	2 (1.9)

[a] Anémie : comprend l'anémie et l'anémie ferriprive.
[b] COVID-19 : comprend COVID-19 et COVID-19 pneumonie
[c] Infection des voies respiratoires supérieures : comprend l'infection des voies respiratoires supérieures, l'infection respiratoire, l'infection virale des voies respiratoires, l'infection virale des voies respiratoires supérieures, la sinusite aiguë, la sinusite chronique, la grippe, la rhinopharyngite, la pharyngite, la pharyngite streptococcique, la rhinite, la rhinorrhée, l'infection à rhinovirus, la sinusite, l'amygdalite.
[d] Infection des voies urinaires : comprend l'infection des voies urinaires et la pyélonéphrite.
[e] Hypertension : comprend l'hypertension et l'hypertension essentielle

Infliximab sous-cutanée

Réactions d'hypersensibilité

Réaction systémique à l'injection / Réaction localisée au niveau du site d'injection

L'incidence des réactions systémiques à l'injection (ex. éruption cutanée, prurit, rougeur ou œdème) était de 1,2 pour 100 années-patient au sein du groupe infliximab sous-cutané (à partir de la semaine 6) et de 2,1 pour 100 années-patient au sein du groupe infliximab intraveineux avec passage à l'administration sous-cutanée de infliximab (à partir de la semaine 30) pour la polyarthrite rhumatoïde; et de 5,20 pour 100 années-patient au sein du groupe infliximab sous-cutané (à partir de la semaine 10) et de 5,34 pour 100 années-patient au sein du groupe placebo (à partir de la semaine 10) pour les CU ; et 1,57 pour 100 années-patients dans le groupe infliximab sous-cutané (à partir de la semaine 10) et 1,69 pour 100 années-patients dans le groupe placebo (à partir de la semaine 10) pour la MC. La plupart des réactions systémiques à l'injection étaient légères ou modérées.

L'incidence des réactions localisées au niveau du site d'injection (ex. érythème au niveau du site d'injection, douleur, prurit ou gonflement) était de 17,6 pour 100 années-patient au sein du groupe infliximab sous-cutané (à partir de la semaine 6) et de 21,4 pour 100 années-patient chez ceux qui sont passés à l'administration sous-cutanée de infliximab (à partir de la semaine 30) pour la polyarthrite rhumatoïde ; et de 4,33 pour 100 années-patient au sein du groupe infliximab sous-cutané (à partir de la semaine 10) et de 4,0 pour 100 années-patient au sein du groupe placebo (à partir de la semaine 10) pour les CU et 1,69 pour 100 années-patients dans le groupe placebo (à partir de la semaine 10) pour la MC. La plupart de ces réactions étaient légères à modérées.

Infections

Dans les études sur l'infliximab sous-cutané, des infections ont été signalées chez 30 % des patients traités par infliximab sous-cutané, chez 33 % des patients traités par infliximab intraveineux.

Dans la période d'entretien de la partie 2 de l'étude CT-P13 3.5, 29 % des patients atteints de PR traités par l'infliximab sous-cutané ont eu des infections, contre 34 % pour les patients atteints de PR traités par l'infliximab intraveineux (jusqu'à 64 semaines de suivi). Les infections les plus fréquemment signalées dans l'étude sur la PR étaient des infections virales des voies respiratoires supérieures, des infections des voies respiratoires supérieures et des tuberculoses latentes. Aucune augmentation du risque d'infection grave n'a été observée avec l'infliximab sous-cutané, par rapport à l'infliximab intraveineux.

Dans la période d'entretien de la partie 3.7 des études CT-P13, 28,0 % des patients atteints de CU traités par l'infliximab sous-cutané présentaient des infections signalées, contre 25,7 % des patients atteints de CU contrôlés par placebo. Les infections les plus fréquemment signalées dans les études portant sur la CU étaient : COVID-19, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, infection des voies urinaires, pharyngite et herpès buccal.

Dans la période d'entretien de la partie 3.8 des études CT-P13, 31,1 % des patients atteints de MC traités par infliximab sous-cutané ont présenté des infections, contre 18,1 % des patients atteints de MC contrôlés par placebo. Les infections les plus fréquemment rapportées dans les études sur la CU et la MC étaient la COVID-19, l'infection des voies urinaires, l'herpès buccal et la rhinopharyngite.

Dans les études évaluant l'infliximab sous-cutané, une tuberculose latente a été signalée chez 4 % des patients atteints de PR et 0,7 % des patients atteints de CU et aucun des patients atteints de MC.

Manifestations hépatobiliaires

Dans les études cliniques évaluant l'infliximab sous-cutané, des troubles hépatobiliaires ont été signalés chez 1 % des patients traités par l'infliximab sous-cutané et chez 2 % des patients traités par l'infliximab intraveineux dans l'étude portant sur la PR ; et chez 1,7 % des patients traités par l'infliximab sous-cutané et chez 0,7 % des patients traités par placebo dans les études portant sur la CU et dans 2,9 % des patients traités par infliximab sous-cutané et dans 1,9 % des patients traités par placebo dans les études sur les maladies cardio-vasculaires.

Dans la partie 2 de l'étude CT-P13 3.5, un patient atteint de PR traité par l'infliximab sous-cutané a développé une cholécystite chronique, et quatre patients atteints de PR traités par l'infliximab intraveineux ont développé une hépatite chronique, une stéatose hépatique, une hépatomégalie et des troubles hépatiques (jusqu'à 64 semaines de suivi).

Dans les études CT-P13 3.7 et CT-P13 3.8, des cas d'anomalie de la fonction hépatique, de cholélithiase, de stéatose hépatique, d'hépatite, d'hépatotoxicité, d'hyperbilirubinémie et de stéatose hépatique non alcoolique ont été signalés chez des patients atteints de CU ou de MC traités par l'infliximab sous-cutané.

Des augmentations légères aux modérées des taux d'ALT et d'AST ont été observées chez les patients traités par l'infliximab sous-cutané ou l'infliximab intraveineux, et ce, sans évolution vers une atteinte hépatique sévère. Dans l'ensemble, les patients qui ont développé des

augmentations des taux d'ALT et d'AST étaient asymptomatiques, et ces anomalies se sont atténuées ou résorbées chez la plupart des patients sans l'arrêt du traitement par l'infliximab. En général, les patients ayant développé des élévations des taux d'ALT et d'AST étaient asymptomatiques et les anomalies ont diminué ou disparu chez la plupart des patients sans arrêt du traitement par infliximab. Cependant, trois cas de lésions hépatiques induites par le médicament ont été observés chez des patients traités par REMSIMA SC, ce qui a conduit à l'arrêt du traitement à l'étude.

- Chez deux patients de l'étude CT-P13 3.7, les taux d'ALT et d'AST ont commencé à augmenter 7 à 12 mois après le début de REMSIMA SC, atteignant des valeurs maximales de 4 à 11 x LSN pour l'ALT et de 2 à 7 x LSN pour l'AST. Chez les deux patients, les taux de bilirubine totale sont restés inférieurs à 2 x LSN
- Chez un patient de l'étude CT-P13 3.8, l'ALT et l'AST ont commencé à augmenter dans le mois suivant le début de REMSIMA SC, atteignant des valeurs maximales de 18 x LSN pour l'ALT et de 14 x LSN pour l'AST. Après environ 5 mois, les taux de bilirubine totale ont également augmenté jusqu'à atteindre une valeur maximale de 2,5 x LSN.

Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs

On ignore si le traitement anti-TNF joue un rôle dans le développement des affections malignes. Les taux d'affections malignes observés dans les études cliniques sur l'infliximab ne peuvent être comparés à ceux observés au cours d'études cliniques portant sur d'autres anti-TNF et ne peuvent servir à prédire les taux que l'on pourrait observer au sein d'une population plus large. On doit user de prudence avant de prescrire un traitement par l'infliximab à des patients ayant des antécédents d'affections malignes ou avant de poursuivre le traitement chez ceux qui développent une affection maligne pendant un traitement par l'infliximab intraveineux.

Dans les études cliniques évaluant l'infliximab sous-cutané, l'un des 168 patients atteints de PR traités par l'infliximab sous-cutané a développé un kyste ovarien malin, ce qui représente un taux de 0,586 cas par tranche de 100 années-patient ; et un patient atteint de MICI a développé un cancer de la prostate parmi les 534 patients atteints de MICI traités par l'infliximab sous-cutané, ce qui représente un taux de 0,27 par tranche de 100 années-patient. Dans un autre essai clinique mené chez des patients atteints de MC, un cas d'affection maligne (cancer du poumon non à petites cellules) a été signalé chez un patient traité par REMSIMA SC.

Insuffisance cardiaque congestive

Dans les études cliniques évaluant l'infliximab sous-cutané, aucun décès causé par une insuffisance cardiaque congestive n'a été signalé. Il y a eu un cas d'insuffisance cardiaque modérée chez un patient atteint de colite ulcéreuse qui avait reçu de l'infliximab sous-cutané. Aucun patient atteint d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV de la NYHA, atteint d'une maladie cardiaque sévère non contrôlée ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde n'a reçu un traitement par REMSIMA SC.

Infliximab Intraveineux

Les renseignements suivants portent sur l'utilisation de l'infliximab intraveineux dans des études cliniques. Les données utilisées pour déterminer si ces résultats s'appliquent à l'utilisation de l'infliximab sous-cutané sont inadéquats et, par conséquent, doivent être considérées avec prudence.

Auto-anticorps/Syndrome pseudolupique

Dans les essais cliniques (en particulier dans les essais portant sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn), environ 55 % des 1598 patients traités par l'infliximab intraveineux sont devenus porteurs d'anticorps antinucléaires (AAN) entre le début et la fin de l'étude, contre 20 % environ des 265 patients sous placebo. Par ailleurs, des anticorps anti-ADN à double brin (anti-ADNdb) sont apparus chez approximativement 19 % des 2116 patients traités par l'infliximab intraveineux, contre aucun des 422 patients recevant le placebo. Les cas de lupus et de syndrome pseudolupique sont cependant demeurés rares.

Dans une étude sur l'infliximab intraveineux chez des patients atteints de PR, les résultats obtenus sur 102 semaines montrent que 62 % des patients traités par l'infliximab intraveineux étaient devenus séropositifs à l'égard des AAN entre l'évaluation de sélection et la dernière évaluation comparativement à 27 % des patients qui recevaient un placebo. Dans une autre étude sur l'infliximab intraveineux chez des patients atteints de PR, les résultats obtenus sur 58 semaines montrent que 66 % des patients traités par l'infliximab intraveineux étaient devenus séropositifs à l'égard des AAN entre l'évaluation de sélection et la dernière évaluation comparativement à 21 % des patients qui recevaient un placebo. Dans le cadre de ces deux études sur la polyarthrite rhumatoïde, des anti-ADNdb sont apparus chez approximativement 15 % des patients traités par l'infliximab intraveineux, contre aucun des patients recevant le placebo. On n'a fait aucun lien entre la dose ou le schéma posologique de l'infliximab intraveineux et l'apparition d'AAN ou d'anticorps anti-ADNdb.

Parmi les patients atteints de la maladie de Crohn traités par l'infliximab intraveineux et chez lesquels on a recherché la présence d'AAN, 40 % étaient devenus séropositifs à cet égard entre l'évaluation de sélection et l'évaluation finale. Des anticorps anti-ADNdb sont apparus chez environ 20 % des patients atteints de la maladie de Crohn traités par l'infliximab intraveineux. Ce phénomène n'était pas lié à la dose ni à la durée du traitement par l'infliximab intraveineux. Toutefois, on a remarqué que les patients atteints de la maladie de Crohn qui prenaient un immunosuppresseur au début du traitement ont été moins nombreux à produire des anticorps anti-ADNdb (3 % vs 21 % chez les patients qui ne prenaient pas ce type de médicaments). Les patients atteints de la maladie de Crohn étaient environ deux fois plus susceptibles de devenir séropositifs à l'égard des anticorps anti-ADNdb s'ils étaient porteurs d'AAN au début de l'étude.

Au cours des études cliniques, 6 patients ont fait l'objet d'un diagnostic possible de syndrome pseudolupique. Parmi ces patients, 4 patients étaient atteints de la maladie de Crohn et 2 étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'état de tous les patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement par l'infliximab intraveineux et/ou l'administration d'un traitement médical approprié. Aucun patient n'a eu d'atteinte rénale. Le syndrome pseudolupique noté chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde était toujours présent à la fin de l'étude. Un patient atteint de la maladie de Crohn a fait une réaction pseudolupique au cours de la période de suivi, celle-ci ayant parfois duré jusqu'à 3 ans (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire, Auto-immunité).

Manifestations hépatobiliaires

Depuis la commercialisation de l'infliximab intraveineux, on a observé des cas de jaunisse et d'hépatite dont certains s'accompagnaient de manifestations d'hépatite auto-immune (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

Dans les essais cliniques, on a noté des hausses légères ou modérées des taux d'ALT et d'AST chez des patients qui recevaient de l'infliximab intraveineux, sans que l'état de ces derniers ait évolué vers une atteinte hépatique sévère. Des hausses des taux de transaminases ont été observées (plus fréquemment dans le cas du taux de l'ALT que dans celui de l'AST) chez un plus grand pourcentage de patients traités par l'infliximab intraveineux que chez les sujets témoins, que ce médicament ait été administré en monothérapie ou en association avec d'autres immunosuppresseurs. La plupart de ces anomalies ont été passagères. Toutefois, elles se sont prolongées chez un petit nombre de patients. En règle générale, les patients dont les taux d'ALT et d'AST augmentaient étaient asymptomatiques. En outre, ces anomalies s'atténuaient ou se résorbaient complètement avec l'arrêt ou la poursuite du traitement par l'infliximab intraveineux ou en modifiant le traitement médicamenteux concomitant.

Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs

On ignore si le traitement anti-TNF joue un rôle dans le développement des affections malignes. La fréquence des affections malignes observée dans les essais cliniques sur l'infliximab intraveineux ne peut être comparée à celle observée au cours d'essais cliniques portant sur d'autres anti-TNF et ne peut servir à prédire les taux que l'on pourrait observer au sein d'une population plus large. On doit user de prudence avant de prescrire un traitement par l'infliximab intraveineux à des patients ayant des antécédents d'affections malignes ou avant de poursuivre le traitement chez ceux qui développent une affection maligne tandis qu'ils reçoivent de l'infliximab intraveineux.

Dans le volet comparatif des essais cliniques portant sur l'ensemble des inhibiteurs du TNF, on a observé un plus grand nombre de cas de lymphome chez les patients recevant un anti-TNF que chez les témoins. Dans le volet comparatif et sans insu des essais cliniques sur l'infliximab intraveineux, 5 patients sur les 5780 traités par l'infliximab intraveineux ont présenté un lymphome (la durée médiane de suivi étant de 1,0 année) alors qu'il n'y a eu aucun cas de lymphome chez les 1600 sujets témoins (la durée médiane de suivi étant de 0,4 année). Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé 2 cas de lymphome, ce qui représente un taux de 0,08 cas par tranche de 100 années-patients de suivi et correspond environ à 3 fois le taux escompté dans la population en général. Après regroupement des données recueillies sur l'infliximab intraveineux chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, de spondylarthrite ankylosante ou de colite ulcéreuse, on a observé 5 lymphomes, ce qui représente un taux de 0,09 cas par tranche de 100 années-patients de suivi et correspond environ à 4 fois le taux escompté dans la population en général. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn, notamment ceux qui présentent une maladie très évolutive ou qui font l'objet d'une exposition chronique à des agents immunosuppresseurs, ont un risque plus important d'être atteints d'un lymphome que la population en général (le risque pouvant être multiplié plusieurs fois), même s'ils ne reçoivent aucun inhibiteur du TNF.

Dans le volet comparatif des essais cliniques portant sur certains inhibiteurs du TNF, dont l'infliximab intraveineux, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes autres qu'un lymphome chez les patients qui recevaient ces inhibiteurs du TNF que chez les témoins. Dans le volet comparatif des essais cliniques sur l'infliximab intraveineux utilisé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, de spondylarthrite ankylosante ou de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère, on a diagnostiqué une affection maligne autre qu'un lymphome chez 14

des 4019 patients traités par l'infliximab intraveineux et chez 1 patient sur les 1597 sujets témoins (ce qui correspond à un taux de 0,52 cas par tranche de 100 années-patients chez les patients traités par l'infliximab intraveineux comparativement à 0,11 cas par tranche de 100 années-patients chez les sujets témoins), la durée médiane de suivi étant de 0,5 année pour ceux recevant de l'infliximab intraveineux et de 0,4 année pour les témoins. Parmi ces affections malignes, les plus courantes étaient le cancer du sein, le cancer colorectal et le mélanome. Le taux d'affections malignes autres qu'un lymphome chez les sujets recevant de l'infliximab intraveineux était semblable à celui escompté dans la population en général, tandis que chez les sujets témoins, il était plus bas que celui escompté.

Une étude de cohorte rétrospective de population a montré une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées avec de l'infliximab intraveineux par comparaison avec des patientes n'ayant jamais été traitées par des produits biologiques ou avec la population générale, y compris les patientes âgées de plus de 60 ans.

Insuffisance cardiaque congestive

Lors d'une étude de phase II visant à évaluer le traitement par l'infliximab intraveineux chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) de classe III/IV selon la NYHA (fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35 %), on a noté plus de cas d'hospitalisation et de mortalité dues à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients traités par l'infliximab intraveineux, et particulièrement chez ceux qui avaient reçu des perfusions à la dose de 10 mg/kg. Au total, 150 patients ont reçu 3 perfusions d'infliximab intraveineux (à raison de 5 ou 10 mg/kg) ou d'un placebo, et ce, pendant 6 semaines. Au bout de 28 semaines, 4 des 101 patients traités par l'infliximab intraveineux (l'un ayant reçu des perfusions de 5 mg/kg, et les trois autres, des perfusions de 10 mg/kg) étaient décédés, tandis qu'aucun décès n'est survenu dans le groupe placebo composé de 49 sujets. À la semaine 38, pendant la période de suivi, 9 patients traités par l'infliximab intraveineux (2 ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les 7 autres, celles de 10 mg/kg) étaient décédés, tandis qu'un seul décès avait été signalé dans le groupe placebo. À la semaine 28, 14 des 101 patients traités par l'infliximab intraveineux (3 ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les 11 autres, celles de 10 mg/kg) avaient été hospitalisés pour cause d'aggravation de leur ICC, comparativement à 5 des 49 patients du groupe placebo (*voir* 2 Contre-indications **et** 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

De nouveaux cas d'insuffisance cardiaque ont également été signalés après la commercialisation, y compris des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients n'ayant pas de maladie cardiaque préexistante connue. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Infliximab sous-cutanée

Les autres événements indésirables pertinents sur le plan médical, qui sont survenus chez moins de 2 % des patients parmi tous les patients traités par REMSIMA SC pour n'importe quelle indication (PR, CU ou MC), étaient les suivants (par système du corps humain) :

Troubles du sang et du système lymphatique : éosinophilie, anémie hémorragique , syndrome hyperéosinophilique, anémie ferriprive, anémie, leucocytose, leucopénie,

lymphadénopathie, lymphadénopathie médiastinale, lymphopénie, monocytose, polyglobulie, thrombocytopénie, thrombocytose
Troubles cardiaques : incompétence de la valve aortique, arythmie, fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du second degré, bloc de branche droit, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, augmentation de taille de l'oreillette gauche, hypertrophie ventriculaire gauche, incompétence de la valve mitrale, infarctus du myocarde, palpitations, ischémie sous-endocardique, tachycardie, incompétence de la valve tricuspide, extrasystoles ventriculaires.
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : hémochromatose héréditaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe : inflammation de l'oreille moyenne, acouphène, vertige, vertige positionnel
Troubles endocriniens : syndrome de Cushing
Troubles oculaires : chalazion, hémorragie conjonctivale, sécheresse oculaire, inflammation oculaire, prurit oculaire, gonflement de la paupière, xérophtalmie
Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, douleur abdominale inférieure, douleur abdominale supérieure, fissure anale, ulcère anal, ulcère aphteux, gastrite chronique, colite, constipation, sécheresse buccale, hémorragie de l'ulcère duodénal, perforation de l'ulcère duodénal, dyspepsie, flatulence, intoxication alimentaire, selles fréquentes, inflammation gastro-intestinale, reflux gastro-oesophagien, saignement gingival, glossodynie, hématochézie, hémorragie hémorroïdaire, hémorroïdes, hernie inguinale, métaplasie intestinale, sténose du gros intestin, polype du gros intestin, prurit labial, hémorragie gastro-intestinale inférieure, nausées, adhérences péritonéales, proctalgie, pseudopolypose, hémorragie rectale, subiléus, mal de dents, vomissements
Troubles généraux et anomalies au point d'administration : décès accidentel, réaction indésirable, asthénie, gêne thoracique, douleur thoracique, frissons, kyste, énanthème, fatigue, hyperthermie, inflammation, point d'injection, douleur au point d'injection, paresthésie au point d'injection, malaise, inflammation des muqueuses, douleur thoracique non cardiaque, œdème périphérique, gonflement périphérique, pyrexie, inflammation des tissus mous, mort subite, gonflement du visage, douleur au point de vaccination.
Troubles hépatobiliaires : cholécystite chronique, cholélithiase, hépatite chronique, fonction hépatique anormale, stéatose hépatique, hépatite, hépatomégalie, hépatotoxicité, hyperbilirubinémie, trouble du foie, stéatose hépatique non alcoolique
Troubles du système immunitaire : allergie saisonnière
Infections et infestations : abcès intestinal, rupture d'abcès, sinusite aiguë, infection respiratoire supérieure adénovirale, abcès anal, appendicite, arthrite bactérienne, bactériurie asymptomatique, bartholinite, bronchiolite, bronchite, bronchite à haemophilus, pneumonie COVID-19, infection à candida, cellulite, sinusite chronique, conjonctivite, conjonctivite bactérienne, cystite, injection dans l'oreille, folliculite, furoncle, gastro-entérite, gastro-entérite virale, infection virale gastro-intestinale, gingivite, dermatite herpétique, herpès simplex, herpès zoster, impétigo, fistule infectée, grippe, tuberculose latente, infection des voies respiratoires inférieures, herpès nasal, rhinopharyngite, onychomycose, infection bactérienne orale, candidose orale, orchite, otite externe, otite moyenne, paronychie, parodontite, péritonite, coqueluche, pharyngite, pharyngite streptococcique, pharyngotonsillite, maladie pilonidale, pneumonie, pulpite dentaire, pustule, pyélonéphrite, pyélonéphrite chronique, pyodermite, infection des voies respiratoires, infection virale des voies respiratoires, rhinite, infection à rhinovirus, salpingite, salpingo-oophorite, sinusite, infection bactérienne de la peau, impétigo streptococcique, tinea versicolor, amygdalite, infection dentaire, trachéobronchite, infection vaginale, varicelle, infection virale des voies respiratoires supérieures.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : réaction liée à l'administration, morsure d'animal, contusion osseuse, brûlure au deuxième degré, fracture de la clavicule, contusion, chute, fracture du pied, complication d'une stomie gastro-intestinale,

coup de chaleur, fracture de la hanche, lésion articulaire, entorse ligamentaire, lacération cutanée, coup de soleil, rupture synoviale, brûlure thermique
Essais de laboratoire : augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la bilirubine conjuguée, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la créatine phosphokinase MB sanguine, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, augmentation de la pression sanguine, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la température corporelle, augmentation de la protéine c-réactive, test du coronavirus positif, diminution de la clairance rénale de la créatinine, augmentation de la clairance rénale de la créatinine, augmentation de la calprotectine fécale, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, diminution de l'hémoglobine, augmentation des enzymes hépatiques, test de libération de l'interféron gamma positif, test de la fonction hépatique anormal, test de la fonction hépatique augmenté, test du complexe mycobacterium tuberculosis positif, diminution du nombre de neutrophiles, augmentation du nombre de plaquettes, augmentation des transaminases, diminution du poids, augmentation du poids, diminution du nombre de globules blancs, globules blancs positifs dans l'urine.
Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré, intolérance au glucose, goutte, hyperkaliémie, hyperlipidémie, hyperphosphatémie, hypertriglycéridémie, hypoferritinémie, hypokaliémie, hypophosphatémie, carence en fer, diabète sucré de type 2, carence en vitamine D
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, arthrite entéropathique, arthropathie, douleur dorsale, bursite, inflammation du tissu conjonctif, costochondrite, exostose, fistule, compression du disque intervertébral, dégénérescence du disque intervertébral, anomalie du disque intervertébral, protrusion du disque intervertébral, gonflement articulaire, douleur musculosquelettique, myalgie, ostéoporose, douleur aux extrémités, arthrite rhumatoïde, syndrome de la coiffe des rotateurs, arthrose rachidienne, douleur rachidienne, ténosynovite.
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et polypes) : adénome colorectal, hémangiome, néoplasme bénin du gros intestin, kyste malin de l'ovaire, cancer de la prostate, papillome cutané, léiomyome utérin
Troubles du système nerveux : altération de l'état de conscience, déséquilibre du système nerveux autonome, sténose de l'artère carotide, infarctus cérébral, démence de type Alzheimer, vertiges, hypoesthésie, conflit neurovasculaire, paresthésie, parosmie, sciatique, somnolence, syncope, insuffisance vertébrobasilaire
Problèmes liés au médicament : desserrage de l'appareil
Troubles psychiatriques : anxiété, dépression, irritabilité, trouble mixte anxieux et dépressif, stress
Troubles rénaux et urinaires : calcul urinaire, maladie rénale chronique, dysurie, hématurie, leucocyturie, néphrolithiase, protéinurie, amyloïdose rénale, colique néphrétique, incontinence urinaire, douleur des voies urinaires, odeur d'urine anormale
Troubles de l'appareil génital et du sein : aménorrhée, balanoposthite, hyperplasie bénigne de la prostate, douleur mammaire, dysménorrhée, hyperplasie endométriale, gynécomastie, retard des règles, douleur des mamelons, prostatite, inflammation vulvo-vaginale.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : insuffisance respiratoire aiguë, asthme, bronchectasie, toux, dyspnée, épistaxis, hémoptysie, hoquet, augmentation des sécrétions bronchiques, congestion nasale, sécheresse nasale, douleur oropharyngée, toux productive, masse pulmonaire, rhinorrhée
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : acné, acné fulminanas, alopécie, alopécie areata, cloque, dermatite, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite de contact, éruption médicamenteuse, peau sèche, ecchymose, eczéma, érythème, hyperhidrose, intertrigo, sueurs nocturnes, prurit, psoriasis, psoriasis pustuleux, éruption cutanée, éruption

érythémateuse, éruption papulaire, dermatite séborrhéique, trouble cutané, exfoliation cutanée, lésion cutanée, inflammation de la lésion cutanée, lésion cutanée ciblée, urticaire
Procédures chirurgicales et médicales : extraction dentaire
Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, hématome, bouffées de chaleur, hypotension, phlébite, phlébite superficielle, varices

Infliximab intraveineux

Les autres événements indésirables pertinents sur le plan médical, qui sont survenus chez moins de 1 % des patients traités par l'infliximab intraveineux, étaient les suivants (par système du corps humain) :

Point d'administration/d'application : inflammation au point d'injection, ecchymose au point d'injection, enflure au point d'injection, infection au point d'injection
Système nerveux autonome : incontinence fécale
Organisme entier : réaction anaphylactoïde, hernie du diaphragme, œdème généralisé, séquelles d'interventions chirurgicales ou d'autres procédures, douleur thoracique rétrosternale, frissons
Sang : pancytopénie, splénomégalie
Appareil cardiovasculaire : défaillance circulatoire, hypotension orthostatique, pâleur
Collagène : syndrome de lupus érythémateux, anticorps anti-ADN, résultat positif au dosage du facteur antinucléaire, anticorps anticardiolipines
Oreilles et audition : otite externe
Système endocrinien : insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie
Yeux et vision : production anormale de larmes, iritis, sclérite, douleur aux yeux, glaucome
Appareil digestif : iléus, sténose intestinale, pancréatite, péritonite, rectorragie, augmentation de l'appétit, fistule anale, diarrhée sanglante, gastrite, occlusion intestinale, perforation intestinale
Système nerveux central et périphérique : méningite, névrite, névrite optique, neuropathie périphérique, névralgie, ataxie, dysesthésie, tremblements, hyperkinésie
Fréquence et rythme cardiaques : arythmie, bradycardie, arrêt cardiaque, palpitations
Foie et système biliaire : cholélithiase, hépatite, bilirubinémie, cholécystite, atteinte hépatocellulaire, taux élevé de GGT, stéatose hépatique, hépatomégalie
Métabolisme et nutrition : hypercholestérolémie
Appareil locomoteur : hernie discale, trouble tendineux, raideur articulaire
Troubles du myo-, de l'endo- ou du péricarde et troubles valvulaires : infarctus du myocarde, insuffisance mitrale, souffle cardiaque, insuffisance cardiaque
Plaquettes, saignements et coagulation : thrombocytopénie
Néoplasies : adénocarcinome, carcinome basocellulaire, cancer du sein, lymphome, mélanome malin, carcinome malpighien, carcinome de la vessie, carcinome rectal, cancer de l'utérus, carcinome pulmonaire
Psychiatrie : confusion, tentative de suicide, irritabilité, nervosité, amnésie
Érythrocytes : anémie ferriprive, anémie hémolytique
Appareil reproducteur : irrégularité menstruelle, dysménorrhée, ménorragie, adénofibrome mammaire, aménorrhée, douleur mammaire (femmes)
Défenses immunitaires : sepsie, maladie sérique, tuberculose, infection fongique, infection virale, réaction pseudo-sarcoïdosique
Appareil respiratoire : syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, infection des voies respiratoires, épanchement pleural, pneumonie lobaire, œdème pulmonaire, insuffisance respiratoire, bronchospasme, asthme, hémoptysie, épistaxis, laryngite

Peau et annexes cutanées : érythème noueux, éruption maculopapuleuse, éruption pustuleuse, réaction de photosensibilité, œdème périorbital, fasciite
Organes sensoriels (autres) : dysgueusie, agueusie
Appareil urinaire : insuffisance rénale, dysurie, calculs rénaux, pyélonéphrite
Vaisseaux (extracardiaques) : infarctus cérébral, thrombophlébite, vascularite, ischémie cérébrale, embolie pulmonaire
Leucocytes et système réticulo-endothélial : neutropénie, neutrophilie, lymphocytose

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Les réactions indésirables hématologiques observées dans les essais cliniques chez plus d'un patient sont les suivantes : anémie, anémie ferriprive, leucocytose, leucopénie, lymphadénopathie, lymphopénie, neutropénie, thrombocytopénie et thrombocytose.

Les proportions de patients ayant eu des taux anormaux d'ALT en réponse à l'infliximab sont présentées au Tableau 4 pour les patients atteints de PR, CU et MC.

Tableau 4: Proportion de patients ayant présenté des taux élevés d'ALT durant les études cliniques sur l'infliximab sous-cutané

	Proportion de patients ayant eu des taux élevés d'ALT					
	> 1 à 3 fois la LSN		> 3 à 5 fois la LSN		> 5 fois la LSN	
	Contrôle[a]	Infliximab sous-cutanée	Contrôle[a]	Infliximab sous-cutanée	Contrôle[a]	Infliximab sous-cutanée
PR[b]	28,0%	46,4 %	5,1 %	2,4 %	1,1 %	0,0 %
CU[c]	18,6 %	24.3 %	2,9 %	1,7 %	0,0 %	1,0 %
MC[c]	21,9 %	30.7 %	1,9 %	2,1 %	0,0 %	1,3 %

[a] Le groupe témoin recevait l'infliximab intraveineux pour les patients atteints de PR, et un placebo pour ceux atteints de CU et de MC.
[b] Remarque : Tous les patients ont reçu un traitement d'induction par l'infliximab intraveineux à 3 mg/kg aux semaines 0 et 2, puis un traitement d'entretien par l'infliximab intraveineux à 3 mg/kg ou par l'infliximab sous-cutané à 120 mg aux semaines 6 à 30. À partir de la semaine 30, tous les patients ont reçu de l'infliximab sous-cutané à 120 mg
[c]Tous les patients de l'étude sur la CU et la MC ont reçu une dose d'induction intraveineuse de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. À partir de la semaine 10, les patients ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit 120 mg d'infliximab par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

<u>Infliximab sous-cutané</u>

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-approbation de REMSIMA SC. Comme ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition à REMSIMA SC.

- *Infections et infestations : cellulite, tuberculose disséminée, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie, septicémie*
- *Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées : cancer du sein, cancer gastrique, cancer du*

poumon

- *Troubles du système nerveux : sclérose en plaques*
- *Troubles généraux et conditions au site d'administration : fatigue, malaise*

Infliximab par voie intraveineuse

Le tableau 5 présente d'autres effets indésirables, dont certains d'issue fatale, rapportés après commercialisation de l'infliximab intraveineux dans le monde entier (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Infections et réactions liées à la perfusion**). Étant donné que ces événements sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition à l'infliximab intraveineux.

Tableau 5 Rapports après commercialisation	
Troubles du système sanguin et lymphatique	Agranulocytose (y compris chez les nourrissons exposés in utero à l'infliximab), purpura thrombocytopénique idiopathique, anémie hémolytique, pancytopénie, purpura thrombocytopénique thrombotique.
Troubles généraux et conditions du site d'administration	réactions anaphylactiques, choc anaphylactique, réactions liées à la perfusion, maladie sérique
Troubles cardiaques	épanchement péricardique, ischémie myocardique/infarctus du myocarde (dans les 24 heures suivant le début de la perfusion), arythmie (dans les 24 heures suivant le début de la perfusion).
Troubles oculaires	Perte visuelle transitoire survenant pendant ou dans les 2 heures suivant la perfusion
Troubles du système immunitaire	Vascularite, sarcoïdose, lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH).
Tumeurs bénignes et malignes	lymphome hépatosplénique à cellules T (la grande majorité dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse : principalement chez les adolescents et les jeunes adultes), tumeur maligne pédiatrique, leucémie, mélanome, carcinome à cellules de Merkel, cancer du col de l'utérus
Troubles du système hépatobiliaire	lésions hépatocellulaires, hépatite, jaunisse, hépatite auto-immune, insuffisance hépatique
Troubles du système nerveux	troubles démyélinisants du système nerveux central (tels que la sclérose en plaques et la névrite optique), troubles démyélinisants périphériques (tels que le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique et la neuropathie motrice multifocale), neuropathies, engourdissements, crises d'épilepsie, fourmillements, myélite transverse, accidents vasculaires cérébraux survenant dans les 24 heures environ suivant le début de la perfusion, syndrome de l'apex orbitaire.
Infections et infestations	infections opportunistes (telles que l'aspergillose, les mycobactéries atypiques, la coccidioïdomycose, la cryptococcose, la candidose, l'histoplasmose, la légionellose, la listériose, la pneumocystose), la salmonellose, la septicémie, la tuberculose, les infections à protozoaires, la réactivation de l'hépatite B et l'infection due au vaccin (après exposition in utero à l'infliximab)*.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	maladie pulmonaire interstitielle, y compris fibrose pulmonaire/pneumopathie interstitielle, et maladie à progression rapide
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	vascularite (principalement cutanée), psoriasis, y compris d'apparition récente et pustuleux (principalement palmaire/plantaire), érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatose bulleuse à IgA linéaire, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée, réactions lichénoïdes.

* y compris la tuberculose bovine (infection disséminée par le BCG), voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire, Vaccins vivants/agents infectieux thérapeutiques)

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a été menée sur des interactions médicamenteuses en particulier. Tous les patients atteints de PR traités par REMSIMA SC ont reçu un traitement concomitant par le méthotrexate.

9.4 Interactions médicament-médicament

Utilisation d'REMSIMA SC avec d'autres agents biologiques
L'utilisation d'REMSIMA SC avec d'autres agents biologiques servant à traiter les mêmes affections qu'REMSIMA SC, y compris l'anakinra ou l'abatacept, n'est pas recommandée (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Infections**).**

Vaccins vivants/Agents infectieux thérapeutiques
Il est déconseillé d'administrer des vaccins vivants en concomitance avec REMSIMA SC. Il est également déconseillé d'administrer des vaccins vivants aux nourrissons exposés in utero à l'infliximab, et ce, pendant au moins les 12 mois après la naissance, sauf si l'exposition à l'infliximab a été limitée au premier trimestre ou si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables. L'administration d'un vaccin vivant avant l'âge de 12 mois peut être envisagée si le bénéfice de la vaccination l'emporte clairement sur le risque théorique de l'administration de vaccins vivants aux nourrissons (*voir* 7 Mises en garde et précautions**).**
L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité par une mère sous infliximab n'est pas recommandée, à moins que les concentrations sériques d'infliximab chez le nourrisson soient indétectables (*voir* 7 Mises en garde et précautions**).**

Il est déconseillé d'administrer des agents infectieux thérapeutiques en concomitance avec REMSIMA SC (*voir* 7 Mises en garde et précautions**).**

Substrats du cytochrome P450
La formation des enzymes du CYP450 peut être inhibée par des concentrations accrues de cytokines (p. ex. TNFα, IL-1, IL-6, IL-10, IFN) libérées en cas d'inflammation chronique. On s'attend donc à ce que la formation de ces enzymes se normalise dans le cas d'une molécule, comme l'infliximab, qui exerce un effet antagoniste sur l'activité des cytokines. Après l'instauration ou l'interruption d'REMSIMA SC chez les patients traités par des substrats du CYP450 ayant un indice thérapeutique étroit, il est recommandé de surveiller l'effet (p. ex. de

la warfarine) ou la concentration du médicament (p. ex. de cyclosporine ou de théophylline) et d'ajuster la dose du médicament au besoin.

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1κ qui se lie spécifiquement au TNFα humain. L'infliximab se lie aux formes soluble et transmembranaire du TNFα avec une affinité élevée, neutralisant ainsi l'activité biologique du TNFα. Il a également été démontré que l'infliximab se lie à des récepteurs Fcγ [FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa (V et F) et FcγRIIIb], FcRn et C1q. Après sa liaison, les cellules exprimant le TNFα transmembranaire peuvent être lysées in vitro par des mécanismes médiés par le complément ou des cellules effectrices. Une grande variété de tests biologiques in vitro ont indiqué que l'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNFα, démontrant ainsi ce qui suit : une induction de la cytotoxicité dépendante du complément (CDC), une induction de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (CCDA), une inhibition de l'apoptose dépendante du TNFα transmembranaire, une réduction de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires [interleukine 6 (IL-6) et IL-8] et une induction des macrophages régulateurs.

10.2 Pharmacodynamie

Il n'existe aucune donnée pertinente sur les effets pharmacodynamiques de l'infliximab administré par voie sous-cutanée.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab dans des populations de patients atteints de PR. CU et MC à l'état stable

Indication	Traitement	$C_{sér.\ min.}$ (mcg/Ml)	C_{max} (mcg/Ml)	ASC (hr*mcg/Ml)
PR	Infliximab sous-cutanée (120 mg 1 x 2 sem.)	12,22 ± 6,60	17,78 ± 7,241	20974,1 ± 9479,62

Indication	Traitement	$C_{sér. min.}$ (mcg/Ml)	C_{max} (mcg/Ml)	ASC (hr*mcg/Ml)
	Infliximab intraveineux (3 mg/kg 1 x 8 sem.)	1,51 ± 2,50	71,88 ± 12,185	14302,3 ± 6603,79
CU	Infliximab sous-cutanée (120 mg 1 x 2 sem.)	18,97 ± 7,924	31,57 ± 7,244	36623,5 ± 12886,66
MC	Infliximab sous-cutanée (120 mg 1 x 2 sem.)	18,18 ± 5,661	26,62 ± 9,015	33829,2 ± 10671,48

Absorption : Des injections sous-cutanées simples de 120, 180 et 240 mg d'infliximab ont entraîné une augmentation proportionnelle de la dose de la concentration sérique maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe de concentration (ASC).

Après des doses uniques de 120, 180 et 240 mg d'infliximab sous-cutané administrées à des sujets en bonne santé, les valeurs de la C_{max} moyenne étaient respectivement de 10,0, 15,1 et 23,1 mcg/ml, et toutes les doses de l'infliximab pouvaient être détectées dans le sérum pendant au moins 12 semaines par la suite.

Après l'administration d'infliximab à 120 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines (à partir de la semaine 6 après 2 doses d'infliximab intraveineux aux semaines 0 et 2 pour la PR ; et à partir de la semaine 10 après 3 doses d'infliximab intraveineux aux semaines 0, 2 et 6 pour les MICI) ; la $C_{sér. min.}$ médiane (% CV) à la semaine 22 était de 12,8 mcg/ml (80,1 %), 17,5 mcg/ml (45,9 %) et 20,4 mcg/ml (46.5 %) à l'état d'équilibre pour la PR, la CU et la MC, respectivement.

Selon le modèle pharmacocinétique de la population, la biodisponibilité de l'infliximab sous-cutané était de 64,5 % (IC à 95 % : 62,5 % à 66,4 %).

Il n'y a pas d'essais cliniques avec REMSIMA SC 120 mg sans doses de charge intraveineuses d'infliximab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cependant, la modélisation et la simulation pharmacocinétique et pharmacocinétique/pharmacodynamique de la population ont prédit une exposition à l'infliximab (ASC sur 8 semaines) et une efficacité (réponse DAS28 et ACR20) comparables chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par REMSIMA SC 120 mg administré aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 par rapport à REMSIMA 3 mg/kg administré par voie intraveineuse pour la phase d'induction uniquement ou pour les phases d'induction et d'entretien (REMSIMA 3 mg/kg administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines par la suite).

Distribution : Le volume de distribution apparent pendant la phase terminale (moyenne de 7,3 à 8,8 litres) n'était pas dépendant de la dose administrée d'infliximab sous-cutané.

Métabolisme : On croit que l'infliximab est métabolisé de la même façon que les autres protéines dans l'organisme. Il subit probablement une hydrolyse qui le dégrade en acides aminés, puis il est recyclé ou catabolisé.

Élimination : Les voies d'élimination de l'infliximab n'ont pas été caractérisées. On n'a pas détecté d'infliximab sous forme inchangée dans l'urine.

Dans des études menées chez des sujets en bonne santé, la clairance apparente moyenne (± é.-t.) de l'infliximab à 120 mg administrée par voie sous-cutanée était de 19,3 ± 6,9 ml/h.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la clairance moyenne (± é.-t) de l'infliximab à 120 mg par voie sous-cutanée à la semaine 22 était de 18,8 ± 8,3 ml/h à l'état d'équilibre.

Chez les patients atteints de colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn, la clairance moyenne (± é.-t) de l'infliximab à 120 mg par voie sous-cutanée à la semaine 22 était de 20,3 ± 8,3 ml/h et de 17,2 ± 7,1 ml/h à l'état d'équilibre, respectivement.

La demi-vie terminale moyenne variait de 11,3 jours à 13,7 jours pour 120, 180 et 240 mg d'infliximab sous-cutané administré à des sujets en bonne santé.

Populations particulières et états pathologiques
On ignore si les différences d'âge, les différences entre les sexes, le polymorphisme génétique, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique ont des effets sur la clairance ou le volume de distribution de l'infliximab sous-cutané.

10.4 Immunogénicité

Polyarthrite rhumatoïde

Dans la partie 2 de l'étude CT-P13 3.5, des échantillons positifs pour les AAM ont été testés pour leur capacité neutralisante. Le pourcentage des patients présentant des résultats positifs pour les AAM à la semaine 30 était plus faible pour les patients atteints de PR traités par l'infliximab sous-cutané que pour les patients atteints de PR traités par l'infliximab intraveineux (29,2 % contre 61,1 %). Parmi les patients présentant des résultats positifs pour les AAM à la semaine 30, 69,4 % des patients atteints de PR traités par l'infliximab sous-cutané ont eu une réponse positive pour des anticorps neutralisants (Abn), contre 60,7 % des patients atteints de PR traités par l'infliximab intraveineux.

Le pourcentage des patients présentant des résultats positifs pour les AAM à la semaine 54 était plus faible pour les patients atteints de PR traités par l'infliximab sous-cutané que pour les patients atteints de PR traités par l'infliximab intraveineux (28,6 % contre 36,6 %). Parmi les patients présentant des résultats positifs pour les AAM à la semaine 54, 75,0 % des patients atteints de PR traités par l'infliximab sous-cutané ont eu une réponse positive pour des Abn, contre 67,2 % des patients atteints de PR traités par l'infliximab intraveineux.

Colite ulcéreuse et maladie de Crohn

Environ 62,7 % des sujets atteints de colite ulcéreuse et 65,1 % des sujets atteints de la maladie de Crohn, traités par REMSIMA SC, ont développé un ADA à l'infliximab après le traitement d'induction par infliximab intraveineux et le traitement d'entretien par REMSIMA SC à la semaine 54. L'ADA à l'infliximab sous-cutané était associé à des concentrations sériques d'infliximab réduites ou indétectables ; la concentration sérique d'infliximab à l'état d'équilibre était de 11,7 mcg/ml et de 17,0 mcg/ml chez les patients ADA positifs et ADA négatifs dans l'étude sur la RCH, et de 10,9 mcg/ml et de 18,0 mcg/ml chez les patients ADA positifs et ADA négatifs dans l'étude sur la MC. Parmi les patients ADA positifs, 92,2 % avaient des anticorps neutralisants [160/180 (88,9 %) sujets atteints de RCH et 149/151 (98,7 %) sujets atteints de MC].

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C).

Ne pas congeler. Conserver le médicament dans son emballage pour le protéger de la lumière.

Le médicament peut être conservé à une température pouvant atteindre 25 °C pendant une période maximale de 28 jours. Le médicament doit être jeté s'il n'est pas utilisé pendant la période de 28 jours.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

REMSIMA SC est une solution transparente à opalescente, incolore à brun pâle. Ne pas utiliser si la solution est trouble, décolorée ou contient des particules visibles.
Après utilisation, placer la seringue préremplie / seringue préremplie avec protecteur d'aiguille automatique / stylo prérempli dans un contenant résistant aux perforations et la jeter conformément aux règlements locaux. Ne pas recycler le dispositif d'injection. Toujours garder le médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Tout médicament inutilisé ou toute matière résiduelle doit être éliminé(e) conformément aux exigences locales.

Partie II : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune: Infliximab

Nom chimique: Infliximab

Masse moléculaire : 145 878 daltons

Formule développée : La molécule d'infliximab se compose de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères identiques. Chaque chaîne lourde comporte 450 acides aminés avec 11 résidus de cystéine, et Chaque chaîne légère comporte 214 acides aminés avec 5 résidus de cystéine. Tous les résidus de cystéine des chaînes lourdes et légères- sont impliqués dans des liaisons disulfures intra-chaîne ou inter-chaîne. La variation en lysine C-terminale est une caractéristique de la substance active de l'infliximab. L'oligosaccharide est lié exclusivement à l'Asn_{300} dans le domaine CH_2 des chaînes H.

Propriétés physicochimiques : la substance active de l'infliximab est une limpide à opalescente, incolore à marron pâle solution pour injection sous-cutanée.

Caractéristiques du produit
La substance médicamenteuse de l'infliximab est un anticorps monoclonal (ACM) chimérique (homme-souris) IgG purifié dérivé de l'ADN recombinant qui se lie au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) humain avec une grande affinité et qui le neutralise. L'infliximab contient des régions variables formées de chaînes murines lourdes (H) et légères (L) (VH et VL, respectivement) dérivées de l'ACM murin anti-TNFα, A2, et des régions constantes formées de chaînes humaines H et L dérivées de l'ADN génomique (C_H et C_L, respectivement).

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Polyarthrite rhumatoïde

Tableau 6 : Résumé de la méthode des essais et des données démographiques des patients pour la PR

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe n (%)
CT-P13 3.5 Partie 2	Étude prospective multicentrique de phase 3, à répartition aléatoire et à double insu sur plusieurs injections sous-cutanées d'une dose unique, chez des groupes parallèles de sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde	**<Phase de dose initiale> - semaines 0 à 6** Deux doses d'infliximab intraveineux à raison de 3 mg/kg aux semaines 0 et 2 pour tous les patients **<Phase d'entretien> - semaines 6 à 64** • Groupe i.v. : 3 autres doses d'infliximab intraveineux ont été administrées à la semaine 6 et toutes les 8 semaines par la suite jusqu'à la semaine 22 avec le placebo s.c. à la semaine 6 et toutes les 2 semaines par la suite jusqu'à la semaine 28. L'infliximab intraveineux a ensuite été remplacé par l'infliximab sous-cutané à 120 mg à la semaine 30. D'autres doses du traitement à l'étude par l'infliximab sous-cutané à 120 mg toutes les 2 semaines ont été administrées jusqu'à la semaine 54. • Groupe s.c. : Première dose d'infliximab sous-cutanée à 120 mg par seringue préremplie à la semaine 6, puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 54 avec le placebo intraveineux aux semaines 6, 14 et 22.	343	51,4 (de 18 à 74 ans)	74 hommes (21,6 %) 269 femmes (78,4 %)

L'efficacité et la sécurité de l'infliximab sous-cutané chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a été évaluée au cours d'une étude pivot de phase I/III, randomisée, en groupes parallèles, en deux parties : la partie 1 visait à déterminer la dose optimale d'infliximab sous-cutané, et la partie 2, à démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité de l'infliximab sous-cutané par rapport au traitement d'entretien par infliximab intraveineux.

Tous les patients des parties 1 et 2 de l'étude ont reçu une dose de charge d'infliximab intraveineux de 3 mg/kg aux semaines 0 et 2. Dans la partie 2 de cette étude, 167 patients ont

été randomisés afin de recevoir infliximab sous-cutanée 120 mg à la semaine 6 puis toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 54, tandis que 176 patients ont été randomisés afin de recevoir infliximab intraveineux 3 mg/kg les semaines 6, 14 et 22 avant de passer à infliximab sous-cutanée 120 mg la semaine 30, administré une fois toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 54. Du méthotrexate a été administré de manière concomitante.

Le principal critère d'évaluation de l'étude était la différence entre les traitements quant à la variation du critère DAS28 (CRP) à la semaine 22 par rapport à la référence. La différence estimée entre les traitements était de 0,27 avec une limite inférieure correspondante de l'intervalle de confiance [IC] bilatéral à 95 % de 0,02 (IC à 95 % : 0,02-0,52), ce qui était supérieur à la marge de non-infériorité préspécifiée de -0,6, indiquant la non-infériorité de l'infliximab sous-cutané par rapport à sa infliximab intraveineux.

Tableau 7 : Valeurs effectives moyennes (ET) du score DAS28 (CRP et vitesse de sédimentation)

	Infliximab sous-cutanée (N=165)	Infliximab intraveineux[b] (N=174)
DAS28 (CRP)		
Référence	6,0 (0,8)	5,9 (0,8)
Semaine 6	4,0 (1,2)	4,1 (1,2)
Semaine 22	3,3 (1,1)[a]	3,5 (1,2)[a]
Semaine 54	2,8 (1,1)	2,9 (1,2)[b]

Remarque : Tous les patients ont reçu un traitement d'induction par l'infliximab intraveineux à 3 mg/kg aux semaines 0 et 2, puis un traitement d'entretien par l'infliximab intraveineux à 3 mg/kg ou par l'infliximab sous-cutané à 120 mg aux semaines 6 à 30. À partir de la semaine 30, tous les patients ont reçu de l'infliximab sous-cutané à 120 mg.

[a] L'IC bilatéral à 95 %, concernant la différence dans l'évolution moyenne par rapport à la référence du score DAS28 (CRP) à la semaine 22, était bien supérieur à la marge de non-infériorité prédéfinie de -0,6.

[b] Passage de infliximab intraveineux à infliximab sous-cutanée à la semaine 30

L'analyse des autres critères d'évaluation de l'efficacité a montré que le profil d'efficacité de l'infliximab sous-cutané par rapport à sa infliximab intraveineux chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde était généralement comparable en termes d'activité de la maladie mesurée par le critère DAS28 (CRP et vitesse de sédimentation) ainsi que par la réponse ACR, jusqu'à la semaine 54.

Tableau 8 : Proportions de patients obtenant une réponse clinique conforme aux critères ACR

	Infliximab sous-cutanée (N=165)	Infliximab intraveineux[a] (N=174)
ACR20		
Semaine 6	107 (64,8 %)	103 (59,2 %)
Semaine 22	139 (84,2 %)	137 (78,7 %)
Semaine 54	132 (80,0 %)	125 (71,8 %)[a]
ACR50		
Semaine 6	47 (28,5 %)	45 (25,9 %)
Semaine 22	85 (51,5 %)	90 (51,7 %)
Semaine 54	108 (65,5 %)	101 (58,0 %)[a]
ACR70		
Semaine 6	19 (11,5 %)	18 (10,3 %)
Semaine 22	46 (27,9 %)	49 (28,2 %)
Semaine 54	77 (46,7 %)	68 (39,1 %)[a]

Remarque : Tous les patients ont reçu un traitement d'induction par l'infliximab intraveineux à 3 mg/kg aux semaines 0 et 2, puis un traitement d'entretien par l'infliximab intraveineux à 3 mg/kg ou par l'infliximab sous-

	Infliximab sous-cutanée (N=165)	Infliximab intraveineux[a] (N=174)

cutané à 120 mg aux semaines 6 à 30. À partir de la semaine 30, tous les patients ont reçu de l'infliximab sous-cutané à 120 mg.

[a] Passage de infliximab intraveineux à infliximab sous-cutanée à la semaine 30

Colite ulcéreuse

Tableau 9 : Résumé de la méthode des essais et des données démographiques des patients pour la CU

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe n (%)
CT-P13 3.7	Étude multicentrique de phase 3, en groupes parallèles, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, portant sur la colite ulcéreuse	**<Phase d'induction> - Semaine 0 à 10** Trois doses de CT-P13 intraveineux à raison de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 pour tous les patients **<Phase d'entretien> - Semaine 10 à 54** • Groupe s.c : CT-P13 sous-cutané à 120 mg par seringue préremplie à la semaine 10, puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 54 • Groupe placebo : Placebo sous-cutané à 120 mg par seringue préremplie à la semaine 10, puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 54	438	38,9 (18 à 75)	246 (56,2 %) hommes 192 (43,8 %) femmes

Étude de la phase de maintenance : CP-P13 3,7

L'efficacité et la tolérance de REMSIMA SC ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, chez des sujets atteints de RCH modérément à sévèrement active (définie par un score Mayo modifié [mMs] de 5 à 9, incluant un sous-score d'endoscopie [ES] de 2 ou 3). Les sujets ont déjà démontré une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel (c.-à-d. corticostéroïdes seuls ou en association avec la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine). Un traitement concomitant avec des doses stables d'aminosalicylates, de corticostéroïdes, d'antibiotiques liés à la RCH et/ou d'agents immunomodulateurs était autorisé. La diminution des corticostéroïdes était autorisée après la semaine 10.

Au total, 548 sujets ont reçu en ouvert une dose d'infliximab de 5 mg/kg administrée par voie intraveineuse comme dose d'induction aux semaines 0, 2 et 6. Au total, 438 sujets ont obtenu une réponse clinique à la semaine 10 et ont été randomisés (2:1) en double aveugle pour recevoir REMSIMA SC 120 mg ou un placebo SC administré par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines (Q2W) via une seringue pré-remplie (PFS) de la semaine 10 à la semaine 54. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'exposition antérieure à un agent biologique lié à la RCH et/ou à des inhibiteurs de JAK (utilisé ou non), de l'utilisation de corticostéroïdes oraux liés à la RCH à la semaine 0 (utilisé ou non) et de la rémission clinique à la semaine 10 (rémittent ou non rémittent). La réponse clinique a été définie comme une diminution d'au moins 2 points et d'au moins 30 % des mMs par rapport à la valeur initiale, accompagnée d'une diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point ou d'un sous-score de saignement rectal absolu de 0 ou 1 point.

Au moment de la randomisation dans la phase en double aveugle (semaine 10), 92 % des sujets recevaient des aminosalicylates concomitants, 41 % des corticostéroïdes oraux liés à la RCH et 22 % des immunomodulateurs liés à la RCH. Au total, 10 % des sujets randomisés avaient déjà été exposés à un inhibiteur biologique ou à un inhibiteur de JAK lié à la RCH. Les sujets avaient un mMs médian de 7,0 et 55,3 % avaient une maladie sévèrement active (mMs ≥7).

Le critère d'évaluation principal était la proportion de sujets en rémission clinique à la semaine 54.
Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la proportion de sujets présentant une réponse clinique, une amélioration endoscopique et histologique de la muqueuse et une rémission sans corticostéroïdes à la semaine 54.

Résultats de l'étude

Les résultats des critères d'évaluation primaires et des principaux critères d'évaluation secondaires sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 10 : Résultats des principaux critères d'efficacité à la semaine 54 chez les sujets atteints de colite ulcéreuse dans l'étude CT-P13 3.7

	REMSIMA SC[e] (N=294)	Placebo[e] (N=144)	Différence de traitement et IC à 95 %[f]
Critère d'évaluation principal			
Rémission clinique[a]	43,2 %	20,8 %	21,1 % (11,8, 29,3)
Principaux critères d'évaluation secondaires			
Réponse clinique [b]	53,7 %	31,3 %	21,1 % (11,2, 30,1)
Amélioration de la cicatrisation muqueuse endoscopique [c]	35,7%	16,7%	18,0 % (9,1, 25,7)

Rémission sans corticoïdes[d]	36,7 % (44/120)	18,0 % (11/61)	17,3 % (3,1, 28.9)

Abréviations : IC = intervalles de confiance

a Définie par un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1 point; sous-score de saignement rectal de 0 point; et sous-score endoscopique de 0 ou 1 point.

b Définie par une diminution du score de l'échelle modifiée de Mayo d'au moins 2 points et d'au moins 30 % par rapport à la référence, avec une diminution connexe du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point ou un sous-score de saignement rectal absolu de 0 ou 1 point.

c Définie par un sous-score endoscopique absolu de 0 ou 1 point sur l'échelle modifiée de Mayo et un score absolu de 3 points selon l'indice RHI (Robarts Histopathology Index) ou moins avec un sous-score associé de neutrophiles dans la lamina propria et dans l'épithélium de 0 point.

d Définie par un patient étant en rémission clinique selon le score sur l'échelle modifiée de Mayo et ne nécessitant pas non plus de corticoïdes pendant au moins 8 semaines à la semaine 54, parmi les patients qui utilisaient des corticoïdes oraux à la référence.

e Il s'agit d'une étude de retrait randomisée. Tous les sujets ont reçu trois doses d'induction intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. Le groupe REMSIMA SC comprend les sujets qui ont obtenu une réponse clinique à la semaine 10 et qui ont été randomisés pour recevoir une injection sous-cutanée de 120 mg de REMSIMA SC toutes les deux semaines comme traitement d'entretien ; le groupe placebo comprend les sujets qui ont obtenu une réponse clinique à la semaine 10 et qui ont été randomisés pour recevoir un placebo toutes les deux semaines comme traitement d'entretien.

f Basé sur la méthode Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustée pour les facteurs de stratification de la randomisation (exposition antérieure au produit biologique et/ou à l'inhibiteur de JAK, utilisation d'un traitement par corticostéroïdes oraux à la semaine 0 et statut de rémission clinique à la semaine 10).

g Statistiquement significatif sous contrôle de multiplicité pour la comparaison REMSIMA SC vs placebo ($p<0,05$).

Maladie de Crohn

Tableau **11** : **Résumé de la conception de l'essai et des caractéristiques démographiques des patients pour la MC**

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe n (%)
CT-P13 3.8	Étude multicentrique de phase 3, en groupes parallèles, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, portant sur la maladie de Crohn	**<Phase d'induction> - Semaine 0 à 10** Trois doses de CT-P13 intraveineux à raison de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 pour tous les patients **<Phase d'entretien> - Semaine 10 à 54** • Groupe s.c : CT-P13 sous-cutané à 120 mg par seringue préremplie toutes les 2 semaines de la semaine 10 jusqu'à la semaine 54 • Groupe placebo : Placebo sous-cutané (volume correspondant à celui de CT-P13 s.c. à 120 mg) par seringue préremplie toutes les 2 semaines de la semaine 10 jusqu'à la semaine 54	343	34,8 (18 à 75)	203 (59,2 %) hommes 140 (40,8 %) femmes

Étude de la phase d'entretien : CT-P13 3,8

L'efficacité et la sécurité de REMSIMA SC ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, chez des sujets atteints de la maladie de Crohn (MC) modérément à sévèrement active. Les sujets recrutés présentaient un indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) de 220 à 450 points, une fréquence quotidienne moyenne des selles (SF) ≥4 points et/ou un score quotidien moyen de la pire douleur abdominale (AP) ≥2 points, et un score d'activité endoscopique simplifié pour la MC (SES-CD) de ≥6 pour la MC iléale-colique (ou ≥4 points pour la MC iléale/colique isolée). Les sujets ont déjà démontré une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements conventionnels (corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs). Un traitement concomitant avec des doses stables d'aminosalicylates, de corticostéroïdes, d'antibiotiques liés à la MC et/ou d'agents immunomodulateurs était autorisé. La dose de corticostéroïdes a été réduite après la semaine 10.

Au total, 396 sujets ont reçu de l'infliximab en ouvert à la dose de 5 mg/kg par voie intraveineuse comme dose d'induction aux semaines 0, 2 et 6. Au total, 343 sujets ont obtenu une réponse clinique à la semaine 10 et ont été randomisés (2:1) en double aveugle pour recevoir REMSIMA SC 120 mg ou un placebo SC administré par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines (Q2W) au moyen d'une seringue pré-remplie (PFS) de la semaine 10 à la semaine 54. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'exposition antérieure à un agent biologique et/ou à un inhibiteur de JAK (utilisé ou non), de l'utilisation d'un traitement par corticostéroïdes oraux à la semaine 0 (utilisé ou non) et de la rémission clinique à la semaine 10 (rémetteur ou non-rémetteur). La réponse clinique a été définie comme une diminution d'au

moins 100 points de l'indice CDAI par rapport à la valeur initiale (c'est-à-dire les répondeurs à l'indice CDAI-100).

Au départ, 63,0 % des sujets, 30,7 % des sujets et 40,8 % des sujets ont reçu des aminosalicylates, des immunomodulateurs et des corticostéroïdes oraux, respectivement, dans le groupe REMSIMA SC, et 57,1 % des sujets, 35,2 % des sujets et 37,1 % des sujets ont reçu des aminosalicylates, des immunomodulateurs et des corticostéroïdes oraux, respectivement, dans le groupe Placebo SC.

Au départ, 11,3 % des sujets étaient exposés à un agent biologique et/ou à des inhibiteurs de JAK dans le groupe REMSIMA SC, et 8,0 % des sujets étaient exposés à un agent biologique et/ou à des inhibiteurs de JAK dans le groupe Placebo SC.

Les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de sujets en rémission clinique (sur la base du CDAI) et la proportion de sujets obtenant une réponse endoscopique à la semaine 54. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la proportion de sujets obtenant une réponse au CDAI-100, une rémission clinique (basée sur la douleur abdominale [PA] et la fréquence des selles [SF]), une rémission endoscopique et une rémission sans corticostéroïdes à la semaine 54.

Résultats de l'étude

Les résultats des critères d'évaluation primaires et des principaux critères d'évaluation secondaires sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 12 : Résultats des principaux critères d'efficacité à la semaine 54 chez les sujets atteints de la maladie de Crohn dans l'étude CT-P13 3.8

Critère d'évaluation	REMSIMA SC[g] (N=231)	Placebo[g] (N=112)	Différence de traitement et IC à 95 %[h]
Co-critères d'évaluation principaux			
Rémission clinique (d'après CDAI)[a]	62,3 %	32,1 %	32,1 % (20,9, 42,1)[i]
Réponse endoscopique [b]	51,1 %	17,9 %	34,7 % (24,2, 43,5)[i]
Principaux critères d'évaluation secondaires			
Réponse CDAI-100 [c]	65,8 %	38,4 %	29,0 % (17,7, 39,3)[i]
Rémission clinique (d'après AP et SF)[d]	56,7 %	31,3 %	27,0 % (15,8, 37,1)[i]
Rémission endoscopique [e]	34,6 %	10,7 %	24,9 % (15,4, 32,8)[i]
Rémission sans corticoïdes [f]	39,8 % (39/98)	22,7 % (10/44)	17,1 (-0,4, 31,5)

Abréviations : IC = intervalles de confiance

a Définie par un score CDAI absolu de < 150 points.

b Définie par une diminution de 50 % du score SES-CD par rapport à la valeur de référence.

c Définie par une diminution du score CDAI de 100 points ou plus par rapport à la valeur de référence.

d Définie par un score moyen de la pire douleur abdominale au quotidien (AP) de ≤ 1 (sur une échelle de 4 points) et un score de fréquence moyenne de selles molles/liquides (SF) de ≤3 [de type 6 ou de type 7 sur l'échelle de Bristol (BSFS)] sans aggravation de l'un ou l'autre score moyen par rapport à la valeur de référence.

e Définie par un score SES-CD absolu de ≤ 4 et une réduction d'au moins 2 points par rapport à la valeur de référence sans sous-score de > 1.

f Définie par un patient étant en rémission clinique et ne nécessitant pas non plus de corticoïdes pendant au moins 8 semaines avant la semaine 54, parmi les patients qui utilisaient des corticoïdes oraux à la référence.

g Il s'agit d'une étude de retrait randomisée. Tous les sujets ont reçu trois doses d'induction intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. Le groupe REMSIMA SC comprend les sujets qui ont obtenu une réponse clinique à la semaine 10 et qui ont été randomisés pour recevoir une injection sous-cutanée de 120 mg de REMSIMA SC toutes les deux semaines comme traitement d'entretien ; le groupe placebo comprend les sujets qui ont obtenu une réponse clinique à la semaine 10 et qui ont été randomisés pour recevoir un placebo toutes les deux semaines comme traitement d'entretien.

h Basé sur la méthode Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustée pour les facteurs de stratification de la randomisation (exposition antérieure au produit biologique et/ou à l'inhibiteur de JAK, utilisation d'un traitement par corticostéroïdes oraux à la semaine 0, et statut de rémission clinique à la semaine 10).

i Statistiquement significatif sous contrôle de multiplicité pour la comparaison REMSIMA SC vs placebo ($p<0,05$).

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Deux études de toxicité à doses répétées ont été menées chez des rats en administrant de l'infliximab intraveineux aux jours 1 et 8 pour évaluer les toxicités hors cible. Dans la première étude, les doses administrées étaient de 0, 10 ou 40 mg/kg/dose, et dans la deuxième étude, les doses administrées étaient de 0, 10 ou 50 mg/kg/dose. Dans la première étude, de légères augmentations du nombre absolu de réticulocytes chez les mâles, et du nombre de plaquettes chez les mâles et les femelles, ont été observées à 40 mg/kg/dose. Une hyperplasie minime des cellules de Kupffer a été également observée dans le foie des mâles et des femelles à 10 et 40 mg/kg/dose. Aucun de ces résultats n'a été considéré indésirable, en raison de leur sévérité minimale. Dans la deuxième étude, des comportements modérés transitoires après l'administration de la dose, de légères augmentations du nombre de réticulocytes et des taux de protéines totales, de légères diminutions des taux de créatine kinase et du rapport albumine/globuline, et une augmentation du poids du foie (femelles seulement) ont été observés chez les mâles et les femelles à 50 mg/kg/dose. Cependant, aucune corrélation histopathologique n'a été démontrée dans une publication connexe et les résultats n'ont pas été considérés indésirables.

Carcinogénicité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène de l'infliximab sous-cutané.

Génotoxicité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel génotoxique de l'infliximab sous-cutané.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel de toxicité de l'infliximab sous-cutané pour la reproduction et le développement.

Tolérabilité locale

Une étude à dose unique a été menée chez des lapins en administrant une seule injection sous-cutanée de 80,4 mg d'infliximab. La concentration de la préparation administrée était de 120 mg/mL, ce qui correspond à la concentration de la dose sous-cutanée utilisée en clinique. Aucun signe anormal significatif n'a été observé pendant l'inspection clinique du site d'injection. De plus, aucun résultat macroscopique ou histopathologique indésirable n'a été observé au site d'injection. Il a été conclu que l'administration sous-cutanée de l'infliximab à une concentration de 120 mg/mL était localement bien tolérée chez les lapins.

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Renseignements destinés aux patient·e·s

PrREMSIMA™ SC (se prononce « rem-si-ma »)
(injection d'infliximab)

Solution stérile pour injection sous-cutanée en seringue préremplie

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **REMSIMA SC**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.
Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **REMSIMA SC**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Des infections graves, notamment la sepsie, la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui survient généralement après avoir consommé des aliments contaminés par une bactérie appelée Listeria) et des infections opportunistes (par exemple, des infections généralisées causées par un champignon, un virus ou une bactérie) ont été signalées chez des patients, en particulier chez ceux de 65 ans et plus qui recevaient l'infliximab et d'autres médicaments semblables. Certains de ces patients sont décédés de ces infections. Avant d'entreprendre un traitement par **REMSIMA SC**, vous devez indiquer à votre professionnel de santé si vous avez une infection chronique, si vous avez déjà eu une infection à répétition ou si vous avez habité ou visité une région où les infections appelées histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose sont fréquentes. Ces infections sont causées par un champignon qui peut avoir un effet sur les poumons ou d'autres parties du corps. Consultez votre professionnel de santé si vous ne savez pas si ces infections sont fréquentes dans la région où vous avez habité ou que vous avez visitée. Si vous contractez une infection pendant que vous suivez un traitement par **REMSIMA SC**, vous devez en avertir votre professionnel de santé immédiatement.
- Avant d'entreprendre un traitement par **REMSIMA SC**, vous devrez également indiquer à votre professionnel de santé si vous avez eu la tuberculose, si vous avez eu des contacts récemment avec des personnes possiblement atteintes de tuberculose ou si vous pensez que vous avez plus de risque d'être atteint de tuberculose. Dans ce cas, votre professionnel de santé vous fera faire des tests pour dépister la présence de tuberculose et vous demandera peut-être de commencer un traitement contre cette maladie avant d'entreprendre un traitement par **REMSIMA SC**.
- Le traitement par **REMSIMA SC** doit être interrompu en cas d'apparition d'une infection grave ou d'une sepsie. Vous devez signaler à votre professionnel de santé tout symptôme d'infection (par exemple, fièvre, fatigue, toux, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, ou douleur), et ce, tout au long du traitement par **REMSIMA SC** ainsi qu'au cours des 6 mois qui suivront la dernière perfusion.
- Si vous devez subir une opération, vous devez mentionner au professionnel de santé que vous avez pris **REMSIMA SC**.
- Des lymphomes et d'autres cancers pouvant entraîner la mort ont été signalés chez des enfants et des adolescents ayant pris des anti-TNF, y compris l'infliximab. Certains patients qui ont été traités par des anti-TNF, y compris l'infliximab, ont été atteints d'un type de cancer rare appelé lymphome hépatosplénique à cellules T. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Ce type de cancer entraîne souvent la mort. Presque tous ces patients avaient également reçu des médicaments appelés azathioprine ou 6-mercaptopurine en plus des anti-TNF. Si vous avez déjà un lymphome ou toute autre forme de cancer, ou si l'un de ces cancers apparaît pendant le traitement par **REMSIMA SC**, vous devez en informer votre professionnel de santé.

À quoi sert REMSIMA SC :
- **REMSIMA SC**, qui se prononce << rem-si-mah >>, est un médicament utilisé (en association avec le méthotrexate) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn modérément à sévèrement évolutives. Votre professionnel de santé a choisi de vous traiter par **REMSIMA SC** parce que vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde, de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn modérément à sévèrement évolutives.
- Pour les personnes atteintes de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn modérément à sévèrement active, REMSIMA SC ne doit être utilisé que comme traitement d'entretien après une période d'induction avec de l'infliximab intraveineux.
- REMSIMA SC n'est pas destiné à être utilisé comme traitement d'induction chez les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn.

Comment fonctionne REMSIMA SC :
La recherche a montré que l'organisme des personnes atteintes de ces maladies produisait en trop grande quantité une substance appelée « facteur de nécrose tumorale alpha » (ou TNFα). L'ingrédient actif d'**REMSIMA SC** est l'infliximab. **REMSIMA SC** est un anticorps monoclonal, un type de protéine qui reconnaît d'autres protéines uniques avec lesquelles il se lie. **REMSIMA SC** se lie au TNFα et le neutralise. L'infliximab est fabriqué à partir de protéines humaines et de protéines de souris.

REMSIMA SC est un médicament qui agit sur le système immunitaire. **REMSIMA SC** peut réduire la capacité de votre système immunitaire à combattre les infections.

Les ingrédients de REMSIMA SC sont :
Ingrédients médicinaux : infliximab
Ingrédients non médicinaux : acide acétique, acétate de sodium trihydraté, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

REMSIMA SC ne renferme aucun agent de conservation.

REMSIMA SC se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :
Il est fourni en solution pour injection sous-cutanée dans une seringue à usage unique préremplie de 1 ml d'infliximab 120 mg.

N'utilisez pas REMSIMA SC dans les cas suivants :
- vous avez une infection sévère, comme une septicémie (une infection dans le sang), un abcès, la tuberculose ou une autre infection grave;
- vous êtes atteint(e) d'une insuffisance cardiaque modérée ou sévère;
- vous êtes allergique à l'infliximab ou à un autre ingrédient d'**REMSIMA SC** (acide acétique, acétate de sodium trihydraté, polysorbate 80, sorbitol) ou si vous avez déjà eu une réaction allergique aux protéines de souris.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser REMSIMA SC, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :
- Insuffisance cardiaque congestive : Si vous présentez une insuffisance cardiaque légère et que vous recevez un traitement par **REMSIMA SC**, votre professionnel de santé doit surveiller de près votre état cardiaque. Si vous avez de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque ou si vos symptômes habituels s'aggravent (par exemple, essoufflement ou œdèmes des pieds), communiquez immédiatement avec votre professionnel de santé.
- Autres problèmes cardiaques : Certains patients ont subi une crise cardiaque (dont certaines ont entraîné la mort), une diminution du flux sanguin vers le cœur ou un rythme cardiaque anormal moins de 24 heures après avoir reçu l'infliximab. Les symptômes peuvent comprendre : gêne ou douleur à la poitrine, douleur dans un bras, douleur à l'estomac, essoufflement, anxiété, sensation de tête légère, étourdissements, évanouissement, transpiration, nausées, vomissements, martèlement ou

palpitations dans la poitrine et/ou battements cardiaques rapides ou lents. Contactez immédiatement votre professionnel de santé si vous présentez l'un de ces symptômes.

- Réactions allergiques immédiates : Certains patients ayant reçu de l'infliximab ont eu des réactions allergiques pouvant aller jusqu'au syndrome anaphylactique. Certaines réactions peuvent survenir pendant le traitement ou peu de temps après. Ces réactions ont parfois été graves. Les symptômes d'une réaction allergique comprennent urticaire, difficulté à respirer, douleur thoracique et tension sanguine basse ou élevée. Votre professionnel de santé pourrait décider de mettre fin à votre traitement par **REMSIMA SC** en présence de réactions sévères. Il peut également vous prescrire des médicaments pour traiter ces réactions.
- Réactions allergiques retardées : Certaines réactions allergiques peuvent survenir de 1 à 12 jours après le traitement par **REMSIMA SC**. Les symptômes de ces réactions peuvent être des douleurs musculaires ou articulations accompagnées de fièvre ou d'éruption cutanée. Vous devez signaler ces symptômes à votre professionnel de santé.
- Maladies du système nerveux : Si vous avez une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques, une neuropathie, le syndrome de Guillain-Barré ou des manifestations épileptiques, si vous faites l'objet d'un diagnostic de névrite optique, ou si les mouvements de vos yeux sont limités ou douloureux, ou que vous avez une perte de la sensibilité au front ou une perte de la vision (syndrome de l'apex orbitaire), ou des engourdissements, des fourmillements ou des troubles de la vision, vous devez en informer votre professionnel de santé. Certains patients traités par l'infliximab ont signalé une aggravation de la maladie du système nerveux dont ils sont atteints.
- Maladie auto-immune : Certains patients traités par l'infliximab ont signalé l'apparition de symptômes pouvant faire penser au syndrome pseudolupique, une maladie auto-immune. Vous devez prévenir votre professionnel de santé dès que vous éprouvez des symptômes de cette maladie, par exemple une gêne prolongée ou des douleurs persistantes à la poitrine, un essoufflement, des douleurs aux articulations ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras apparaissant après une exposition au soleil. Votre professionnel de santé évaluera votre état afin de décider s'il faut ou non arrêter votre traitement par **REMSIMA SC**.
- Lésions au foie : On a signalé des cas de problèmes au foie chez des patients traités par l'infliximab. Les signes qui pourraient laisser soupçonner ce type de problèmes sont les suivants : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), coloration brun foncé des urines, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre et fatigue sévère (épuisement). Communiquez immédiatement avec votre professionnel de santé si vous présentez l'un de ces symptômes.
- Problèmes sanguins : Dans certains cas, des patients traités par des agents anti-TNF pourraient présenter une diminution du nombre de cellules sanguines, y compris un nombre gravement bas de globules blancs. Si vous présentez des symptômes comme une fièvre persistante ou des infections, des saignements ou des ecchymoses (bleus), communiquez immédiatement avec votre professionnel de santé.
- Accident vasculaire cérébral : Certains patients ont subi un accident vasculaire cérébral environ moins de 24 heures après avoir reçu l'infliximab. Informez tout de suite votre professionnel de santé si vous avez des symptômes d'accident vasculaire cérébral pouvant inclure : engourdissement ou faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, notamment d'un seul côté du corps; confusion soudaine, difficulté à parler ou à comprendre, difficulté soudaine à voir d'un œil ou des deux yeux, difficulté soudaine à marcher, étourdissements, perte de l'équilibre ou de la coordination ou mal de tête soudain et sévère.
- Hépatite B : Un traitement par des agents anti-TNF comme **REMSIMA SC** peut entraîner la réactivation du virus de l'hépatite B chez les personnes porteuses du virus. Si vous avez ou avez eu une infection par le virus de l'hépatite B, ou si vous savez ou croyez que vous pourriez être porteur du virus, assurez-vous d'en informer votre professionnel de santé, car cela pourrait influencer sa décision de commencer ou de poursuivre un traitement par **REMSIMA SC**. Votre professionnel de santé devrait faire une analyse sanguine pour le dépistage du virus de l'hépatite B avant de commencer un traitement par **REMSIMA SC**.
- Vaccination : Si vous devez vous faire vacciner, vous devez informer le professionnel de santé que vous avez reçu **REMSIMA SC**. On ignore si des médicaments comme **REMSIMA SC** peuvent interagir avec les vaccins. Il est déconseillé de recevoir un vaccin contenant des agents vivants pendant un traitement par **REMSIMA SC**. L'utilisation de vaccin « vivant » pourrait conduire à une

infection causée par le vaccin « vivant » ou les bactéries contenues dans le vaccin (lorsque votre système immunitaire est affaibli). Il est recommandé que vos vaccins soient mis à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant de commencer un traitement par **REMSIMA SC**.

- Agents infectieux thérapeutiques : Si vous avez récemment reçu ou prévoyez recevoir un traitement qui contient un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG pour le traitement du cancer), veuillez en informer votre professionnel de santé.
- Grossesse, allaitement et capacité à avoir des enfants : Si vous recevez un traitement par **REMSIMA SC**, il faut éviter de devenir enceinte en utilisant une méthode de contraception adéquate pendant votre traitement et au cours des 6 mois qui suivent votre dernière d'**REMSIMA SC** injection. Si vous croyez être enceinte, si vous allaitez ou si vous prévoyez devenir enceinte, dites-le à votre professionnel de santé. Il vous aidera à décider si vous devez ou non recevoir **REMSIMA SC**. Si vous avez un enfant et que vous avez reçu **REMSIMA SC** pendant votre grossesse, il est important que vous en informiez le professionnel de santé et les autres professionnels de la santé de votre enfant pour qu'ils puissent décider du bon moment pour vacciner votre enfant, notamment dans le cas de vaccination avec des vaccins vivants, comme le BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), le vaccin contre le rotavirus ou tout autre vaccin vivant. Si vous avez reçu **REMSIMA SC** pendant votre grossesse, votre enfant pourrait présenter un risque accru d'infection. Avant de faire vacciner votre enfant, Il est important d'informer son professionnel de santé ainsi que ses autres professionnels de la santé de votre traitement par REMSIMA SC, notamment dans le cas de vaccination avec des vaccins vivants, comme le BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), le vaccin contre le rotavirus ou tout autre vaccin vivant. L'administration du vaccin BCG au cours des 12 mois après la naissance à l'enfant dont la mère a reçu **REMSIMA SC** pendant sa grossesse pourrait entraîner une infection chez le nouveau-né, avec des graves complications, y compris le décès. Pour les autres types de vaccins, vous devez en parler à votre professionnel de santé. Si vous allaitez, il est important que vous informiez les professionnels de santé et tous les professionnels de la santé de votre enfant de votre traitement par REMSIMA SC avant qu'il ne reçoive un quelconque vaccin. Votre enfant ne doit pas recevoir un vaccin vivant alors que vous l'allaitez, à moins que son professionnel de santé vous le recommande. Une baisse importante du nombre de globules blancs a aussi été signalée chez des nourrissons nés de mères traitées avec infliximab pendant leur grossesse. Si votre enfant a de la fièvre ou des infections en continu, communiquez immédiatement le professionnel de santé de votre enfant. On ignore si **REMSIMA SC** peut agir sur votre capacité à avoir des enfants plus tard.

Autres mises en garde :
L'apparition d'une forme de cancer du sang appelé « lymphome » chez des patients traités par l'infliximab ou d'autres anti-TNF est rare, mais se produit plus souvent que dans la population en général. Les personnes qui sont traitées depuis longtemps pour une polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn, tout particulièrement celles dont la maladie est fortement évolutive, pourraient être plus sujettes aux lymphomes. Des cancers autres qu'un lymphome ont également été signalés. Chez des enfants et des adolescents qui prenaient des agents anti-TNF, des cas de cancers ont été signalés, y compris des types de cancers inhabituels. Certains de ces cancers ont entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui prennent des agents anti-TNF, la probabilité d'être atteint d'un lymphome ou d'autres cancers pourrait augmenter.

Certains patients traités par l'infliximab ont été atteints de certains types de cancer de la peau. Si vous remarquez des changements dans l'apparence de la peau ou l'apparition d'excroissances sur la peau pendant ou après le traitement, veuillez en informer votre professionnel de santé.

Un cancer du col de l'utérus est apparu chez certaines femmes traitées par l'infliximab pour une polyarthrite rhumatoïde. Chez les femmes sous **REMSIMA SC**, y compris celles âgées de plus de 60 ans, il pourrait être recommandé par leur professionnel de santé de continuer à effectuer régulièrement un dépistage du cancer du col de l'utérus.

Les patients atteints d'une maladie respiratoire particulière appelée « maladie pulmonaire obstructive chronique » (MPOC) pourraient être plus à risque d'être atteints d'un cancer s'ils reçoivent un traitement par **REMSIMA SC**. Si vous êtes atteint d'une MPOC, vous devez consulter votre professionnel de santé pour savoir si **REMSIMA SC** vous convient.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les éléments suivants peuvent interagir avec REMSIMA SC :

- Vous devez indiquer à votre professionnel de santé tous les médicaments que vous avez pris récemment ou que vous prenez en même temps qu'**REMSIMA SC**, y compris tout autre médicament utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. Les médicaments pouvant interagir avec **REMSIMA SC** comprennent des médicaments délivrés sur ordonnance ou en vente libre ainsi que des vitamines et suppléments à base de plantes médicinales.
- Les patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn prennent souvent d'autres médicaments qui peuvent causer des effets secondaires. Aucune étude n'a porté expressément sur les interactions entre **REMSIMA SC** et les autres médicaments.
- Assurez-vous en particulier d'informer votre professionnel de santé si vous prenez KINERET® (anakinra) ou ORENCIA® (abatacept). **REMSIMA SC** ne devrait pas être pris en même temps que l'anakinra, l'abatacept.
- Si vous avez un enfant alors que vous utilisez **REMSIMA SC**, informer le professionnel de santé de votre enfant de votre traitement par **REMSIMA SC** avant que votre enfant ne reçoive tout vaccin vivant.

Comment utiliser REMSIMA SC :

- La solution **REMSIMA SC** 120 mg pour injection est administrée par injection sous la peau (utilisation sous-cutanée) seulement. Il est important de vérifier libellés du médicament pour s'assurer que la bonne formulation est administrée comme il est prescrit.
- **REMSIMA SC** est destiné à être utilisé dans le cadre d'un traitement d'entretien, alors que vous avez déjà reçu au moins deux (PR) ou trois (CU, MC) perfusions d'infliximab intraveineux. Les deux (PR) ou trois (CU, MC) perfusions initiales vous seront administrées en intraveineuse par votre professionnel de santé ou votre infirmière. La première injection de **REMSIMA SC** sera administrée quatre semaines après la dernière perfusion intraveineuse. Elle sera suivie d'injections de **REMSIMA SC** administrées toutes les 2 semaines.
- Pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, votre professionnel de santé peut débuter le traitement par REMSIMA avec deux doses de REMSIMA en perfusion intraveineuse ou bien sans. Si le traitement par REMSIMA ne débute pas par l'administration de deux doses de REMSIMA en perfusion intraveineuse, le tableau ci-dessous vous indiquera la fréquence à laquelle vous devrez généralement administrer ce médicament après la première dose.

2ème dose	1 semaine après la première dose
3ème dose	2 semaines après la première dose
4ème dose	3 semaines après la première dose
5ème dose	4 semaines après la première dose
D'autres doses	6 semaines après la première dose et ensuite toutes les 2 semaines

- La première dose de **REMSIMA SC** sera administrée sous la supervision de votre professionnel de santé.
- Après une formation adéquate, si vous vous sentez bien formé et confiant pour vous injecter vous-même **REMSIMA SC**, votre professionnel de santé pourrait vous permettre de vous injecter les doses subséquentes de **REMSIMA SC** à la maison.
- Consultez votre professionnel de santé si vous avez des questions sur la façon de vous auto-administrer une injection. Vous trouverez le « Mode d'emploi » détaillé à la fin de ce dépliant.

Informez tous les professionnels de santé qui vous soignent que vous prenez du REMSIMA SC.

Dose habituelle :

Polyarthrite rhumatoïde :

Le professionnel de santé commencera votre traitement avec ou sans deux doses intraveineuses d'infliximab de 3 mg pour chaque kg de poids corporel (qui vous seront administrées dans une veine, habituellement dans le bras, sur une période de 2 heures). Si des doses de perfusion intraveineuse d'infliximab sont administrées pour commencer le traitement, elles seront administrées à deux semaines d'intervalle par perfusion intraveineuse. Quatre semaines après la dernière perfusion intraveineuse, vous recevrez **REMSIMA SC** par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

La dose d'entretien habituelle recommandée de l'injection sous-cutanée de **REMSIMA SC** est de 120 mg une fois toutes les 2 semaines indépendamment du poids.

Colite ulcéreuse et maladie de Crohn :

Le professionnel de santé commencera votre traitement par trois doses intraveineuses d'infliximab de 5 mg pour chaque kg de poids corporel (qui vous seront administrées dans une veine, habituellement dans le bras, sur une période de 2 heures). Les doses de perfusion intraveineuse d'infliximab sont administrée à 0, 2 et 6 semaines par voie intraveineuse. Quatre semaines après la dernière perfusion intraveineuse, vous recevrez **REMSIMA SC** par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

La dose d'entretien habituellement recommandée de l'injection sous-cutanée de **REMSIMA SC** est de 120 mg une fois toutes les 2 semaines indépendamment du poids.

Surdose :

Des doses répétées d'infliximab sous-cutané pouvant atteindre 240 mg ont été administrées sans aucun effet toxique direct. En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé pour déceler tout signe ou symptôme d'effets ou réactions indésirables et que le traitement approprié soit instauré immédiatement.

REMSIMASi vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **REMSIMA SC**, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Dose oubliée jusqu'à 7 jours
Si vous oubliez une dose de **REMSIMA SC** pendant une période allant jusqu'à 7 jours après la date initialement prévue pour la dose, vous devez prendre la dose oubliée immédiatement. Prenez votre prochaine dose à la date suivante initialement prévue, puis suivez le schéma posologique initial.

Dose oubliée pendant 8 jours ou plus
Si vous oubliez une dose de **REMSIMA SC** pendant 8 jours ou plus après la date initialement prévue pour la dose, vous ne devez pas prendre la dose oubliée. Prenez votre prochaine dose à la date suivante initialement prévue, puis suivez le schéma posologique initial.

Si vous ne savez pas quand vous devez vous injecter **REMSIMA SC**, appelez votre professionnel de santé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, consultez votre professionnel de santé, votre pharmacien ou votre infirmière.

Effets secondaires possibles de l'utilisation REMSIMA SC :
Lorsque vous recevez **REMSIMA SC**, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Certains patients ont dû arrêter leur traitement par **REMSIMA SC** en raison d'effets secondaires. Les raisons les plus courantes étaient l'essoufflement, les éruptions cutanées et les maux de tête.

Les autres effets secondaires courants non encore mentionnés dans ce feuillet comprennent les douleurs abdominales, les maux de dos, la toux, la diarrhée, les étourdissements, la fatigue, les démangeaisons, la douleur, les infections des voies respiratoires supérieures (par exemple, bronchite, sinusite, rhume, mal de gorge), les maux d'estomac et les infections urinaires. **REMSIMA SC** pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. L'administration d'**REMSIMA SC** pourrait entraîner des étourdissements.

REMSIMA SC peut causer des effets secondaires graves qui peuvent nécessiter un traitement.

Vous devez prévenir votre professionnel de santé dès que vous présentez une réaction indésirable, qu'elle ait été ou non mentionnée dans le présent feuillet.

Effets secondaires graves et mesure à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
FRÉQUENTS			
Réaction locale au point d'injection : Symptômes comprenant rougeur, douleur, démangeaisons, enflure, dureté, ecchymose, saignement, sensation de froid, sensation de picotements, irritation, éruption cutanée, ulcère, urticaire et croûte.		✓	
Infections graves : symptômes de fièvre, grande fatigue, toux ou symptômes ressemblant à ceux de la grippe ou apparition d'un abcès.		✓	
Réactions allergiques : symptômes qui apparaissent pendant la injection d'**REMSIMA SC** ou peu après, comme l'urticaire (plaques rouges et surélevées sur la peau accompagnées de démangeaison), de la difficulté à respirer, des douleurs à la poitrine et une augmentation ou une diminution de la pression sanguine. Certains symptômes peuvent aussi apparaître de 1 à 12 jours après la injection d'**REMSIMA SC**, y compris la fièvre, une éruption cutanée, des maux de tête et des douleurs aux muscles ou aux articulations.		✓	
PEU FRÉQUENTS			
Atteintes au foie : parmi les signes de problèmes de foie, on compte : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), urines de couleur brun foncé, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre et fatigue sévère (épuisement).		✓	
Insuffisance cardiaque : si on vous a dit que vous avez une insuffisance		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
cardiaque congestive (une maladie du cœur), votre professionnel de santé devra vous surveiller de près. Apparition ou aggravation de symptômes liés à votre maladie du cœur, y compris l'essoufflement et une enflure des chevilles ou des pieds.			
Problèmes sanguins: symptômes de fièvre qui persistent, formation de bleus ou saignements spontanés, grande pâleur.		✓	
Troubles du système nerveux : parmi les signes de tels troubles, on compte une modification de la vision (y compris la cécité), des convulsions, une faiblesse dans les bras ou les jambes et un engourdissement ou une sensation de fourmillement dans n'importe quelle partie du corps.		✓	
Affections malignes : si vous avez déjà eu un lymphome ou un autre type de cancer, y compris un cancer de la peau, ou si l'un de ces cancers apparaît pendant le traitement par **REMSIMA SC**.		✓	
Lupus : parmi les symptômes possibles, on compte une sensation de gêne ou de la douleur dans la poitrine qui persistent, l'essoufflement, des douleurs aux articulations, ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'intensifie au soleil.		✓	
RARES			
Problèmes cutanés : éruptions cutanées y compris des rougeurs, des démangeaisons, une desquamation de la peau (peau qui pèle) et la formation de cloques; petites boursouflures remplies de pus pouvant se propager sur le corps, parfois accompagnées de fièvre (pustulose exanthématique aiguë généralisée); éruption cutanée rouge violacé accompagnée de démangeaisons et/ou lignes filiformes blanc grisâtre sur les muqueuses (réactions lichénoïdes).		✓	
Problèmes pulmonaires : apparition de symptômes d'essoufflement ou aggravation de tels symptômes.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Ne pas utiliser ce médicament après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette et l'emballage après « EXP ». La date d'expiration correspond au dernier jour du mois.
- Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le médicament dans son emballage pour le protéger de la lumière.
- Ce médicament peut également être conservé dans l'emballage d'origine à l'extérieur du réfrigérateur à une température maximale de 25 °C pour une seule période allant jusqu'à 28 jours, mais pas au-delà de la date d'expiration initiale. Dans ce cas, ne pas le remettre au réfrigérateur par la suite. Inscrire la nouvelle date d'expiration sur l'emballage, y compris le jour/mois/année. Jeter ce médicament s'il n'est pas utilisé avant la nouvelle date d'expiration ou la date d'expiration imprimée sur l'emballage, selon la première éventualité.
- Ne jeter aucun médicament dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

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

Pour en savoir plus sur REMSIMA SC :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html).

Le présent feuillet a été rédigé par :
Celltrion, Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon (22014),
République de Corée

Date d'approbation : 2026-09-17

* Marques de commerce utilisées sous licence.
Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

Instructions d'utilisation
Veuillez lire attentivement ces instructions avant d'utiliser la seringue **REMSIMA SC**. Consultez votre professionnel de santé pour toute question concernant l'utilisation de la seringue **REMSIMA SC**.

Informations importantes
- Utilisez la seringue **UNIQUEMENT si** votre professionnel de santé vous a montré comment préparer et vous administrer une injection.
- Demandez à votre professionnel de santé à quelle fréquence vous devrez vous administrer une injection.
- Changez à chaque fois de site d'injection. Chaque nouveau site d'injection doit se trouver à au moins 3 cm du précédent.
- **N'utilisez pas** la seringue si elle est tombée ou si elle est visiblement endommagée. Une seringue endommagée est susceptible de ne pas fonctionner correctement.
- **Ne réutilisez pas** la seringue.
- **Ne secouez** la seringue à aucun moment.

À propos de la seringue REMSIMA SC

Éléments de la seringue (voir *Figure A*):

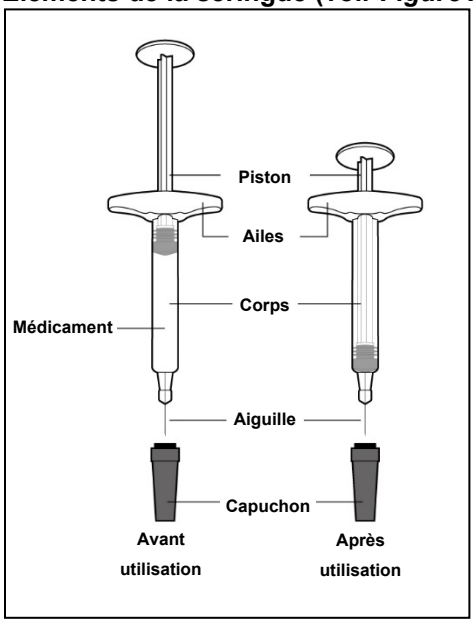


Figure A

- **Ne retirez pas** le capuchon avant d'être prêt à injecter. Lorsque vous l'avez retiré, **ne le repositionnez pas** sur la seringue.

Préparation de l'injection

1. Rassemblez le matériel pour l'injection.
a. Préparez une surface propre et plane, telle qu'une table ou un plan de travail, dans un espace bien éclairé.
b. Retirez la seringue de la boîte conservée dans votre réfrigérateur en tenant le corps de la seringue au milieu.
c. Vérifiez que vous disposez du matériel suivant :
   - Seringue
   - Tampon d'alcool
   - Boule de coton ou gaze*

- Pansement adhésif*
- Récipient d'élimination d'objets coupants*

**Eléments non inclus dans la boîte.*

2. Inspectez la seringue.
N'utilisez pas la seringue si :
- Elle est fissurée ou endommagée.
- La date de péremption est dépassée.

3. Inspectez le médicament (voir *Figure B*).
Le liquide doit être clair et sa couleur doit être comprise entre le transparent et le marron pâle.
N'utilisez pas la seringue si le liquide est trouble, décoloré ou s'il contient des particules.
Remarque : il est possible de voir des bulles d'air dans le liquide. C'est normal.

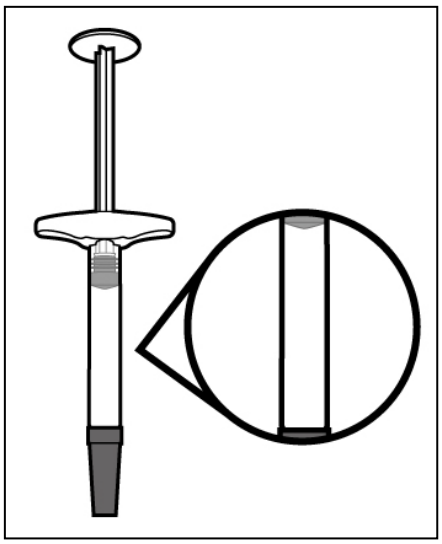


Figure B

4. Attendez 30 minutes.
a. Laissez la seringue à température ambiante pendant 30 minutes pour lui permettre de se réchauffer naturellement.

Ne chauffez pas la seringue à l'aide de sources de chaleur telles que de l'eau chaude ou un four à micro-ondes.

5. Choisissez un site d'injection (voir *Figure C*).
a. Sélectionnez un site d'injection. Vous pouvez effectuer l'injection :
   - À l'avant des cuisses.
   - Sur l'abdomen sauf dans les 5 cm autour du nombril.
   - Sur la partie externe des bras (soignant UNIQUEMENT).

Ne procédez pas à l'injection sur la peau des 5 cm qui entourent votre nombril ni sur une peau sensible, lésée, contusionnée ou cicatricielle.
Remarque : changez de site à chaque nouvelle injection. Chaque nouvelle injection doit être réalisée à au moins 3 cm de la précédente.

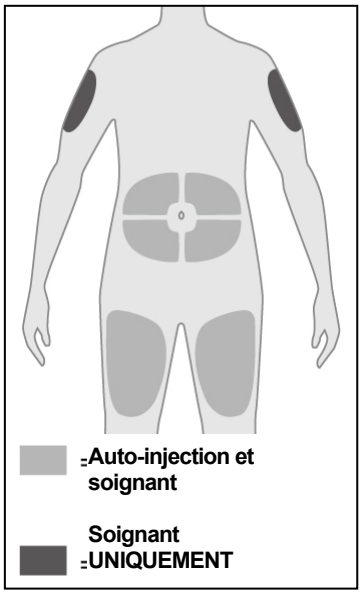


Figure C

6. Lavez-vous les mains.
   a. Lavez-vous les mains au savon et à l'eau et séchez-les soigneusement.

7. Nettoyez le site d'injection.
   a. Nettoyez le site d'injection à l'aide d'un tampon d'alcool.
   b. Laissez sécher la peau avant l'injection.

Évitez de souffler ou de toucher à nouveau le site avant d'effectuer l'injection.

Administration de l'injection

8. Retirez le capuchon (voir *Figure D*).
   a. Tirez bien droit le capuchon et mettez-le de côté.

Évitez de toucher l'aiguille. Vous pourriez vous piquer.

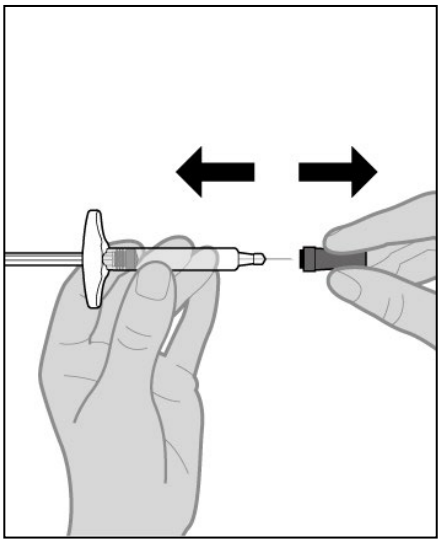


Figure D

9. Insérez la seringue dans le site d'injection (voir *Figure E*).
   a. Tenez la seringue par le corps, d'une main, entre le pouce et l'index.
   b. À l'aide de votre autre main, pincez délicatement un pli de peau que vous avez nettoyée.
   c. D'un mouvement rapide « comme si vous lanciez une fléchette », insérez complètement l'aiguille dans le pli de la peau, à un angle de 45 degrés.

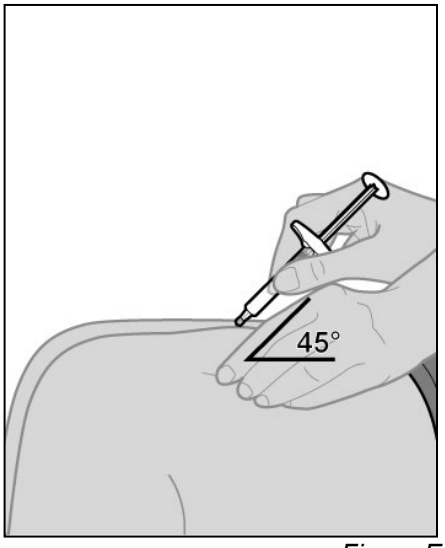


Figure E

10. Administrez l'injection (voir *Figure F*).

a. Une fois l'aiguille insérée, lâchez la peau pincée.
b. Appuyez lentement sur le piston, aussi loin que possible, jusqu'à ce que la seringue soit vide.

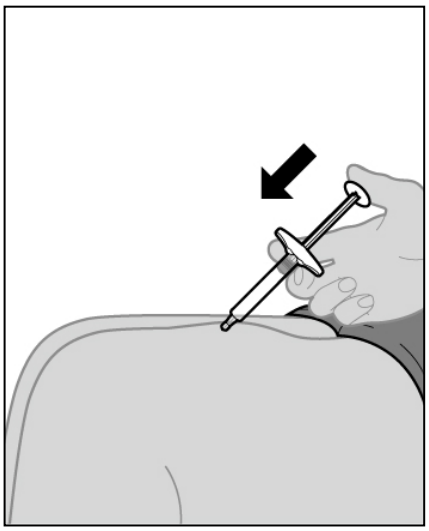


Figure F

11. Retirez l'aiguille du site d'injection (voir *Figure G*).

a. Retirez l'aiguille de la peau selon le même angle que lors de l'insertion.
b. Appliquez délicatement une boule de coton ou une gaze sur le site d'injection et maintenez la pression 10 secondes.
c. Appliquez un pansement adhésif, si nécessaire.

Évitez de frotter le site d'injection.

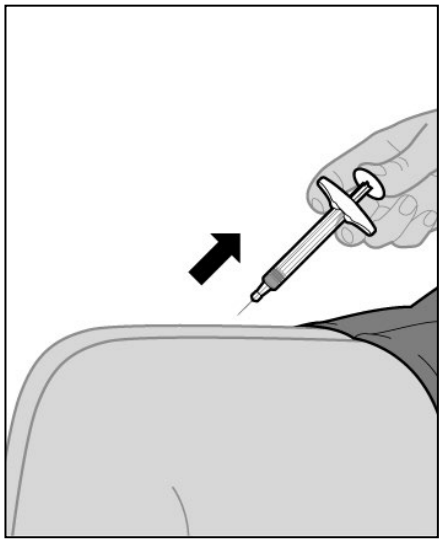


Figure G

Après l'injection

12. Éliminez la seringue (voir *Figure H*).

a. Placez la seringue usagée dans un récipient approuvé d'élimination d'objets coupants, immédiatement après utilisation.
b. Si vous ne disposez pas d'un tel récipient, vous pouvez vous servir d'une poubelle domestique si elle :
   - est en plastique rigide ;
   - se ferme par un couvercle ajusté, résistant aux perforations, ne permettant pas aux objets coupants de s'échapper ;
   - est droite et stable lors de son utilisation ;
   - résiste aux fuites ; et
   - porte une étiquette adéquate indiquant qu'elle contient des déchets dangereux.
c. Lorsque votre récipient d'élimination des objets coupants est presque plein, il doit être mis au rebut conformément aux réglementations locales.



Figure H

Ne replacez pas le capuchon sur la seringue.
Remarque : tenez la seringue et le récipient d'élimination des objets coupants hors de la vue et de la portée des enfants.

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Renseignements destinés aux patient·e·s

PrREMSIMA™ SC (se prononce « rem-si-ma »)
(injection d'infliximab)

Solution stérile pour injection sous-cutanée en seringue préremplie avec dispositif de protection de l'aiguille automatique

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra REMSIMA SC. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.
Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de REMSIMA SC, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Des infections graves, notamment la sepsie, la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui survient généralement après avoir consommé des aliments contaminés par une bactérie appelée Listeria) et des infections opportunistes (par exemple, des infections généralisées causées par un champignon, un virus ou une bactérie) ont été signalées chez des patients, en particulier chez ceux de 65 ans et plus qui recevaient l'infliximab et d'autres médicaments semblables. Certains de ces patients sont décédés de ces infections. Avant d'entreprendre un traitement par **REMSIMA SC**, vous devez indiquer à votre professionnel de santé si vous avez une infection chronique, si vous avez déjà eu une infection à répétition ou si vous avez habité ou visité une région où les infections appelées histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose sont fréquentes. Ces infections sont causées par un champignon qui peut avoir un effet sur les poumons ou d'autres parties du corps. Consultez votre professionnel de santé si vous ne savez pas si ces infections sont fréquentes dans la région où vous avez habité ou que vous avez visitée. Si vous contractez une infection pendant que vous suivez un traitement par **REMSIMA SC**, vous devez en avertir votre professionnel de santé immédiatement.
- Avant d'entreprendre un traitement par **REMSIMA SC**, vous devrez également indiquer à votre professionnel de santé si vous avez eu la tuberculose, si vous avez eu des contacts récemment avec des personnes possiblement atteintes de tuberculose ou si vous pensez que vous avez plus de risque d'être atteint de tuberculose. Dans ce cas, votre professionnel de santé vous fera faire des tests pour dépister la présence de tuberculose et vous demandera peut-être de commencer un traitement contre cette maladie avant d'entreprendre un traitement par **REMSIMA SC**.
- Le traitement par **REMSIMA SC** doit être interrompu en cas d'apparition d'une infection grave ou d'une sepsie. Vous devez signaler à votre professionnel de santé tout symptôme d'infection (par exemple, fièvre, fatigue, toux, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, ou douleur), et ce, tout au long du traitement par **REMSIMA SC** ainsi qu'au cours des 6 mois qui suivront la dernière perfusion.
- Si vous devez subir une opération, vous devez mentionner au professionnel de santé que vous avez pris **REMSIMA SC**.
- Des lymphomes et d'autres cancers pouvant entraîner la mort ont été signalés chez des enfants et des adolescents ayant pris des anti-TNF, y compris l'infliximab. Certains patients qui ont été traités par des anti-TNF, y compris l'infliximab, ont été atteints d'un type de cancer rare appelé lymphome hépatosplénique à cellules T. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Ce type de cancer entraîne souvent la mort. Presque tous ces patients avaient également reçu des médicaments appelés azathioprine ou 6-mercaptopurine en plus des anti-TNF. Si vous avez déjà un lymphome ou

toute autre forme de cancer, ou si l'un de ces cancers apparaît pendant le traitement par **REMSIMA SC**, vous devez en informer votre professionnel de santé.

À quoi sert REMSIMA SC :
- **REMSIMA SC**, qui se prononce << rem-si-mah >>, est un médicament utilisé (en association avec le méthotrexate) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn modérément à sévèrement évolutives. Votre professionnel de santé a choisi de vous traiter par **REMSIMA SC** parce que vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde, de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn modérément à sévèrement évolutives.
- Pour les personnes atteintes de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn modérément à sévèrement active, REMSIMA SC ne doit être utilisé que comme traitement d'entretien après une période d'induction avec de l'infliximab intraveineux.
- REMSIMA SC n'est pas destiné à être utilisé comme traitement d'induction chez les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn.

Comment fonctionne REMSIMA SC :
La recherche a montré que l'organisme des personnes atteintes de ces maladies produisait en trop grande quantité une substance appelée « facteur de nécrose tumorale alpha » (ou TNFα). L'ingrédient actif d'**REMSIMA SC** est l'infliximab. **REMSIMA SC** est un anticorps monoclonal, un type de protéine qui reconnaît d'autres protéines uniques avec lesquelles il se lie. **REMSIMA SC** se lie au TNFα et le neutralise. L'infliximab est fabriqué à partir de protéines humaines et de protéines de souris.

REMSIMA SC est un médicament qui agit sur le système immunitaire. **REMSIMA SC** peut réduire la capacité de votre système immunitaire à combattre les infections.

Les ingrédients de REMSIMA SC sont :
Ingrédients médicinaux : infliximab
Ingrédients non médicinaux : acide acétique, acétate de sodium trihydraté, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

REMSIMA SC ne renferme aucun agent de conservation.

REMSIMA SC se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :
Il est fourni en solution pour injection sous-cutanée dans une seringue à usage unique préremplie de 1 ml d'infliximab 120 mg, munie d'un dispositif de protection.

N'utilisez pas REMSIMA SC dans les cas suivants :
- vous avez une infection sévère, comme une septicémie (une infection dans le sang), un abcès, la tuberculose ou une autre infection grave;
- vous êtes atteint(e) d'une insuffisance cardiaque modérée ou sévère;
- vous êtes allergique à l'infliximab ou à un autre ingrédient d'**REMSIMA SC** (acide acétique, acétate de sodium trihydraté, polysorbate 80, sorbitol) ou si vous avez déjà eu une réaction allergique aux protéines de souris.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser REMSIMA SC, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :
- Insuffisance cardiaque congestive : Si vous présentez une insuffisance cardiaque légère et que vous recevez un traitement par **REMSIMA SC**, votre professionnel de santé doit surveiller de près votre état cardiaque. Si vous avez de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque ou si vos symptômes habituels s'aggravent (par exemple, essoufflement ou œdèmes des pieds), communiquez immédiatement avec votre professionnel de santé.
- Autres problèmes cardiaques : Certains patients ont subi une crise cardiaque (dont certaines ont entraîné la mort), une diminution du flux sanguin vers le cœur ou un rythme cardiaque anormal moins de 24 heures après avoir reçu l'infliximab. Les symptômes peuvent comprendre : gêne ou douleur à

la poitrine, douleur dans un bras, douleur à l'estomac, essoufflement, anxiété, sensation de tête légère, étourdissements, évanouissement, transpiration, nausées, vomissements, martèlement ou palpitations dans la poitrine et/ou battements cardiaques rapides ou lents. Contactez immédiatement votre professionnel de santé si vous présentez l'un de ces symptômes.

- Réactions allergiques immédiates : Certains patients ayant reçu de l'infliximab ont eu des réactions allergiques pouvant aller jusqu'au syndrome anaphylactique. Certaines réactions peuvent survenir pendant le traitement ou peu de temps après. Ces réactions ont parfois été graves. Les symptômes d'une réaction allergique comprennent urticaire, difficulté à respirer, douleur thoracique et tension sanguine basse ou élevée. Votre professionnel de santé pourrait décider de mettre fin à votre traitement par **REMSIMA SC** en présence de réactions sévères. Il peut également vous prescrire des médicaments pour traiter ces réactions.
- Réactions allergiques retardées : Certaines réactions allergiques peuvent survenir de 1 à 12 jours après le traitement par **REMSIMA SC**. Les symptômes de ces réactions peuvent être des douleurs musculaires ou articulations accompagnées de fièvre ou d'éruption cutanée. Vous devez signaler ces symptômes à votre professionnel de santé.
- Maladies du système nerveux : Si vous avez une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques, une neuropathie, le syndrome de Guillain-Barré ou des manifestations épileptiques, si vous faites l'objet d'un diagnostic de névrite optique, ou si les mouvements de vos yeux sont limités ou douloureux, ou que vous avez une perte de la sensibilité au front ou une perte de la vision (syndrome de l'apex orbitaire), ou des engourdissements, des fourmillements ou des troubles de la vision, vous devez en informer votre professionnel de santé. Certains patients traités par l'infliximab ont signalé une aggravation de la maladie du système nerveux dont ils sont atteints.
- Maladie auto-immune : Certains patients traités par l'infliximab ont signalé l'apparition de symptômes pouvant faire penser au syndrome pseudolupique, une maladie auto-immune. Vous devez prévenir votre professionnel de santé dès que vous éprouvez des symptômes de cette maladie, par exemple une gêne prolongée ou des douleurs persistantes à la poitrine, un essoufflement, des douleurs aux articulations ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras apparaissant après une exposition au soleil. Votre professionnel de santé évaluera votre état afin de décider s'il faut ou non arrêter votre traitement par **REMSIMA SC**.
- Lésions au foie : On a signalé des cas de problèmes au foie chez des patients traités par l'infliximab. Les signes qui pourraient laisser soupçonner ce type de problèmes sont les suivants : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), coloration brun foncé des urines, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre et fatigue sévère (épuisement). Communiquez immédiatement avec votre professionnel de santé si vous présentez l'un de ces symptômes.
- Problèmes sanguins : Dans certains cas, des patients traités par des agents anti-TNF pourraient présenter une diminution du nombre de cellules sanguines, y compris un nombre gravement bas de globules blancs. Si vous présentez des symptômes comme une fièvre persistante ou des infections, des saignements ou des ecchymoses (bleus), communiquez immédiatement avec votre professionnel de santé.
- Accident vasculaire cérébral : Certains patients ont subi un accident vasculaire cérébral environ moins de 24 heures après avoir reçu l'infliximab. Informez tout de suite votre professionnel de santé si vous avez des symptômes d'accident vasculaire cérébral pouvant inclure : engourdissement ou faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, notamment d'un seul côté du corps; confusion soudaine, difficulté à parler ou à comprendre, difficulté soudaine à voir d'un œil ou des deux yeux, difficulté soudaine à marcher, étourdissements, perte de l'équilibre ou de la coordination ou mal de tête soudain et sévère.
- Hépatite B : Un traitement par des agents anti-TNF comme **REMSIMA SC** peut entraîner la réactivation du virus de l'hépatite B chez les personnes porteuses du virus. Si vous avez ou avez eu une infection par le virus de l'hépatite B, ou si vous savez ou croyez que vous pourriez être porteur du virus, assurez-vous d'en informer votre professionnel de santé, car cela pourrait influencer sa décision de commencer ou de poursuivre un traitement par **REMSIMA SC**. Votre professionnel de santé devrait faire une analyse sanguine pour le dépistage du virus de l'hépatite B avant de commencer un traitement par **REMSIMA SC**.
- Vaccination : Si vous devez vous faire vacciner, vous devez informer le professionnel de santé que vous avez reçu **REMSIMA SC**. On ignore si des médicaments comme **REMSIMA SC** peuvent

interagir avec les vaccins. Il est déconseillé de recevoir un vaccin contenant des agents vivants pendant un traitement par **REMSIMA SC**. L'utilisation de vaccin « vivant » pourrait conduire à une infection causée par le vaccin « vivant » ou les bactéries contenues dans le vaccin (lorsque votre système immunitaire est affaibli). Il est recommandé que vos vaccins soient mis à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant de commencer un traitement par **REMSIMA SC**.

- Agents infectieux thérapeutiques : Si vous avez récemment reçu ou prévoyez recevoir un traitement qui contient un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG pour le traitement du cancer), veuillez en informer votre professionnel de santé.
- Grossesse, allaitement et capacité à avoir des enfants : Si vous recevez un traitement par **REMSIMA SC**, il faut éviter de devenir enceinte en utilisant une méthode de contraception adéquate pendant votre traitement et au cours des 6 mois qui suivent votre dernière d'**REMSIMA SC** injection. Si vous croyez être enceinte, si vous allaitez ou si vous prévoyez devenir enceinte, dites-le à votre professionnel de santé. Il vous aidera à décider si vous devez ou non recevoir **REMSIMA SC**. Si vous avez un enfant et que vous avez reçu **REMSIMA SC** pendant votre grossesse, il est important que vous en informiez le professionnel de santé et les autres professionnels de la santé de votre enfant pour qu'ils puissent décider du bon moment pour vacciner votre enfant, notamment dans le cas de vaccination avec des vaccins vivants, comme le BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), le vaccin contre le rotavirus ou tout autre vaccin vivant. Si vous avez reçu **REMSIMA SC** pendant votre grossesse, votre enfant pourrait présenter un risque accru d'infection. Avant de faire vacciner votre enfant, Il est important d'informer son professionnel de santé ainsi que ses autres professionnels de la santé de votre traitement par REMSIMA SC, notamment dans le cas de vaccination avec des vaccins vivants, comme le BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), le vaccin contre le rotavirus ou tout autre vaccin vivant. L'administration du vaccin BCG au cours des 12 mois après la naissance à l'enfant dont la mère a reçu **REMSIMA SC** pendant sa grossesse pourrait entraîner une infection chez le nouveau-né, avec des graves complications, y compris le décès. Pour les autres types de vaccins, vous devez en parler à votre professionnel de santé. Si vous allaitez, il est important que vous informiez les médecins et tous les professionnels de la santé de votre enfant de votre traitement par REMSIMA SC avant qu'il ne reçoive un quelconque vaccin. Votre enfant ne doit pas recevoir un vaccin vivant alors que vous l'allaitez, à moins que son professionnel de santé vous le recommande. Une baisse importante du nombre de globules blancs a aussi été signalée chez des nourrissons nés de mères traitées avec infliximab pendant leur grossesse. Si votre enfant a de la fièvre ou des infections en continu, communiquez immédiatement le professionnel de santé de votre enfant. On ignore si **REMSIMA SC** peut agir sur votre capacité à avoir des enfants plus tard.

Autres mises en garde :
L'apparition d'une forme de cancer du sang appelé « lymphome » chez des patients traités par l'infliximab ou d'autres anti-TNF est rare, mais se produit plus souvent que dans la population en général. Les personnes qui sont traitées depuis longtemps pour une polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn, tout particulièrement celles dont la maladie est fortement évolutive, pourraient être plus sujettes aux lymphomes. Des cancers autres qu'un lymphome ont également été signalés. Chez des enfants et des adolescents qui prenaient des agents anti-TNF, des cas de cancers ont été signalés, y compris des types de cancers inhabituels. Certains de ces cancers ont entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui prennent des agents anti-TNF, la probabilité d'être atteint d'un lymphome ou d'autres cancers pourrait augmenter.

Certains patients traités par l'infliximab ont été atteints de certains types de cancer de la peau. Si vous remarquez des changements dans l'apparence de la peau ou l'apparition d'excroissances sur la peau pendant ou après le traitement, veuillez en informer votre professionnel de santé.

Un cancer du col de l'utérus est apparu chez certaines femmes traitées par l'infliximab pour une polyarthrite rhumatoïde. Chez les femmes sous **REMSIMA SC**, y compris celles âgées de plus de 60 ans, il pourrait être recommandé par leur professionnel de santé de continuer à effectuer régulièrement un dépistage du cancer du col de l'utérus.

Les patients atteints d'une maladie respiratoire particulière appelée « maladie pulmonaire obstructive chronique » (MPOC) pourraient être plus à risque d'être atteints d'un cancer s'ils reçoivent un traitement

par **REMSIMA SC**. Si vous êtes atteint d'une MPOC, vous devez consulter votre professionnel de santé pour savoir si **REMSIMA SC** vous convient.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les éléments suivants peuvent interagir avec REMSIMA SC :

- Vous devez indiquer à votre professionnel de santé tous les médicaments que vous avez pris récemment ou que vous prenez en même temps qu'**REMSIMA SC**, y compris tout autre médicament utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. Les médicaments pouvant interagir avec **REMSIMA SC** comprennent des médicaments délivrés sur ordonnance ou en vente libre ainsi que des vitamines et suppléments à base de plantes médicinales.
- Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn prennent souvent d'autres médicaments qui peuvent causer des effets secondaires. Aucune étude n'a porté expressément sur les interactions entre **REMSIMA SC** et les autres médicaments.
- Assurez-vous en particulier d'informer votre professionnel de santé si vous prenez KINERET® (anakinra) ou ORENCIA® (abatacept). **REMSIMA SC** ne devrait pas être pris en même temps que l'anakinra, l'abatacept.
- Si vous avez un enfant alors que vous utilisez **REMSIMA SC**, informer le professionnel de santé de votre enfant de votre traitement par **REMSIMA SC** avant que votre enfant ne reçoive tout vaccin vivant.

REMSIMAComment utiliser REMSIMA SC :

- La solution **REMSIMA SC** 120 mg pour injection est administrée par injection sous la peau (utilisation sous-cutanée) seulement. Il est important de vérifier libellés du médicament pour s'assurer que la bonne formulation est administrée comme il est prescrit.
- **REMSIMA SC** est destiné à être utilisé dans le cadre d'un traitement d'entretien, alors que vous avez déjà reçu au moins deux (PR) ou trois (CU, MC) perfusions d'infliximab intraveineux. Les deux (PR) ou trois (CU, MC) perfusions initiales vous seront administrées en intraveineuse par votre professionnel de santé ou votre infirmière. La première injection de **REMSIMA SC** sera administrée quatre semaines après la dernière perfusion intraveineuse. Elle sera suivie d'injections de **REMSIMA SC** administrées toutes les 2 semaines.
- Pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, votre professionnel de santé peut débuter le traitement par REMSIMA SC avec deux doses de REMSIMA en perfusion intraveineuse ou bien sans. Si le traitement par REMSIMA SC ne débute pas par l'administration de deux doses de REMSIMA SC en perfusion intraveineuse, le tableau ci-dessous vous indiquera la fréquence à laquelle vous devrez généralement administrer ce médicament après la première dose.

2ème dose	1 semaine après la première dose
3ème dose	2 semaines après la première dose
4ème dose	3 semaines après la première dose
5ème dose	4 semaines après la première dose
D'autres doses	6 semaines après la première dose et ensuite toutes les 2 semaines

- La première dose de **REMSIMA SC** sera administrée sous la supervision de votre professionnel de santé.
- Après une formation adéquate, si vous vous sentez bien formé et confiant pour vous injecter vous-même **REMSIMA SC**, votre professionnel de santé pourrait vous permettre de vous injecter les doses subséquentes de **REMSIMA SC** à la maison.
- Consultez votre professionnel de santé si vous avez des questions sur la façon de vous auto-administrer une injection. Vous trouverez le « Mode d'emploi » détaillé à la fin de ce dépliant.

Informez tous les professionnels de santé qui vous soignent que vous prenez du REMSIMA SC.

Dose habituelle :

Polyarthrite rhumatoïde :

Le professionnel de santé commencera votre traitement avec ou sans deux doses intraveineuses d'infliximab de 3 mg pour chaque kg de poids corporel (qui vous seront administrées dans une veine, habituellement dans le bras, sur une période de 2 heures). Si dose de perfusion intraveineuse d'infliximab sont administrées pour commencer le traitement, elles seront administrées à deux semaines d'intervalle par perfusion intraveineuse. Quatre semaines après la dernière perfusion intraveineuse, vous recevrez **REMSIMA SC** par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

La dose d'entretien habituelle recommandée de l'injection sous-cutanée de **REMSIMA SC** est de 120 mg une fois toutes les 2 semaines indépendamment du poids.

Colite ulcéreuse et maladie de Crohn

Le professionnel de santé commencera votre traitement avec trois doses intraveineuses d'infliximab de 5 mg pour chaque kg de poids corporel (qui vous seront administrées dans une veine, habituellement dans le bras, sur une période de 2 heures). Les doses de perfusion intraveineuse d'infliximab sont administrées à 0, 2 et 6 semaines par voie intraveineuse. Quatre semaines après la dernière perfusion intraveineuse, vous recevrez **REMSIMA SC** par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

La dose d'entretien habituellement recommandée de l'injection sous-cutanée de **REMSIMA SC** est de 120 mg une fois toutes les 2 semaines indépendamment du poids.

Surdose :
Des doses répétées d'infliximab sous-cutané pouvant atteindre 240 mg ont été administrées sans aucun effet toxique direct. En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé pour déceler tout signe ou symptôme d'effets ou réactions indésirables et que le traitement approprié soit instauré immédiatement.

REMSIMASi vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **REMSIMA SC**, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Dose oubliée jusqu'à 7 jours
Si vous oubliez une dose de **REMSIMA SC** pendant une période allant jusqu'à 7 jours après la date initialement prévue pour la dose, vous devez prendre la dose oubliée immédiatement. Prenez votre prochaine dose à la date suivante initialement prévue, puis suivez le schéma posologique initial.

Dose oubliée pendant 8 jours ou plus
Si vous oubliez une dose de **REMSIMA SC** pendant 8 jours ou plus après la date initialement prévue pour la dose, vous ne devez pas prendre la dose oubliée. Prenez votre prochaine dose à la date suivante initialement prévue, puis suivez le schéma posologique initial.

Si vous ne savez pas quand vous devez vous injecter **REMSIMA SC**, appelez votre professionnel de santé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, consultez votre professionnel de santé, votre pharmacien ou votre infirmière.

Effets secondaires possibles de l'utilisation REMSIMA SC :

Lorsque vous recevez **REMSIMA SC**, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Certains patients ont dû arrêter leur traitement par **REMSIMA SC** en raison d'effets secondaires. Les raisons les plus courantes étaient l'essoufflement, les éruptions cutanées et les maux de tête.

Les autres effets secondaires courants non encore mentionnés dans ce feuillet comprennent les douleurs abdominales, les maux de dos, la toux, la diarrhée, les étourdissements, la fatigue, les démangeaisons, la douleur, les infections des voies respiratoires supérieures (par exemple, bronchite, sinusite, rhume, mal de gorge), les maux d'estomac et les infections urinaires. **REMSIMA SC** pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. L'administration d'**REMSIMA SC** pourrait entraîner des étourdissements.

REMSIMA SC peut causer des effets secondaires graves qui peuvent nécessiter un traitement.

Vous devez prévenir votre professionnel de santé dès que vous présentez une réaction indésirable, qu'elle ait été ou non mentionnée dans le présent feuillet.

Effets secondaires graves et mesure à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
FRÉQUENTS			
Réaction locale au point d'injection : Symptômes comprenant rougeur, douleur, démangeaisons, enflure, dureté, ecchymose, saignement, sensation de froid, sensation de picotements, irritation, éruption cutanée, ulcère, urticaire et croûte.		✓	
Infections graves : symptômes de fièvre, grande fatigue, toux ou symptômes ressemblant à ceux de la grippe ou apparition d'un abcès.		✓	
Réactions allergiques : symptômes qui apparaissent pendant la injection d'**REMSIMA SC** ou peu après, comme l'urticaire (plaques rouges et surélevées sur la peau accompagnées de démangeaison), de la difficulté à respirer, des douleurs à la poitrine et une augmentation ou une diminution de la pression sanguine. Certains symptômes peuvent aussi apparaître de 1 à 12 jours après la injection d'**REMSIMA SC**, y compris la fièvre, une éruption cutanée, des maux de tête et des douleurs aux muscles ou aux articulations.		✓	
PEU FRÉQUENTS			
Atteintes au foie : parmi les signes de problèmes de foie, on compte : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), urines de couleur brun foncé, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre et fatigue sévère (épuisement).		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Insuffisance cardiaque : si on vous a dit que vous avez une insuffisance cardiaque congestive (une maladie du cœur), votre professionnel de santé devra vous surveiller de près. Apparition ou aggravation de symptômes liés à votre maladie du cœur, y compris l'essoufflement et une enflure des chevilles ou des pieds.		✓	
Problèmes sanguins: symptômes de fièvre qui persistent, formation de bleus ou saignements spontanés, grande pâleur.		✓	
Troubles du système nerveux : parmi les signes de tels troubles, on compte une modification de la vision (y compris la cécité), des convulsions, une faiblesse dans les bras ou les jambes et un engourdissement ou une sensation de fourmillement dans n'importe quelle partie du corps.		✓	
Affections malignes : si vous avez déjà eu un lymphome ou un autre type de cancer, y compris un cancer de la peau, ou si l'un de ces cancers apparaît pendant le traitement par **REMSIMA SC**.		✓	
Lupus : parmi les symptômes possibles, on compte une sensation de gêne ou de la douleur dans la poitrine qui persistent, l'essoufflement, des douleurs aux articulations, ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'intensifie au soleil.		✓	
RARES			
Problèmes cutanés : éruptions cutanées y compris des rougeurs, des démangeaisons, une desquamation de la peau (peau qui pèle) et la formation de cloques; petites boursouflures remplies de pus pouvant se propager sur le corps, parfois accompagnées de fièvre (pustulose exanthématique aiguë généralisée); éruption cutanée rouge violacé accompagnée de démangeaisons et/ou lignes filiformes blanc grisâtre sur les muqueuses (réactions lichénoïdes).		✓	
Problèmes pulmonaires : apparition de symptômes d'essoufflement ou aggravation de tels symptômes.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Ne pas utiliser ce médicament après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette et l'emballage après « EXP ». La date d'expiration correspond au dernier jour du mois.
- Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le médicament dans son emballage pour le protéger de la lumière.
- Ce médicament peut également être conservé dans l'emballage d'origine à l'extérieur du réfrigérateur à une température maximale de 25 °C pour une seule période allant jusqu'à 28 jours, mais pas au-delà de la date d'expiration initiale. Dans ce cas, ne pas le remettre au réfrigérateur par la suite. Inscrire la nouvelle date d'expiration sur l'emballage, y compris le jour/mois/année. Jeter ce médicament s'il n'est pas utilisé avant la nouvelle date d'expiration ou la date d'expiration imprimée sur l'emballage, selon la première éventualité.
- Ne jeter aucun médicament dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

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

Pour en savoir plus sur REMSIMA SC :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données).

Le présent feuillet a été rédigé par :
Celltrion, Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon (22014),
République de Corée

Date d'approbation : 2026-09-17

* Marques de commerce utilisées sous licence.
Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

Instructions d'utilisation
Veuillez lire attentivement ces instructions avant d'utiliser la seringue **REMSIMA SC**. Consultez votre professionnel de santé pour toute question concernant l'utilisation de la seringue **REMSIMA SC**.

Informations importantes
- Utilisez la seringue **UNIQUEMENT si** votre professionnel de santé vous a montré comment préparer et vous administrer une injection.
- Demandez à votre professionnel de santé à quelle fréquence vous devrez vous administrer une injection.
- Changez à chaque fois de site d'injection. Chaque nouveau site d'injection doit se trouver à au moins 3 cm du précédent.
- **N'utilisez pas** la seringue si elle est tombée ou si elle est visiblement endommagée. Une seringue endommagée est susceptible de ne pas fonctionner correctement.
- **Ne réutilisez pas** la seringue.
- **Ne secouez** la seringue à aucun moment.

À propos de la seringue REMSIMA SC

Éléments de la seringue *(voir Figure A*):

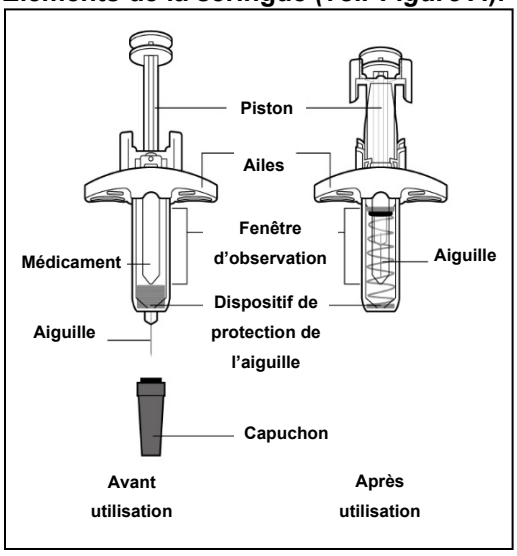


Figure A

- **Ne retirez pas** le capuchon avant d'être prêt à injecter. Lorsque vous l'avez retiré, **ne le repositionnez pas** sur la seringue.

Préparation de l'injection

1. Rassemblez le matériel pour l'injection.
a. Préparez une surface propre et plane, telle qu'une table ou un plan de travail, dans un espace bien éclairé.
b. Retirez la seringue de la boîte conservée dans votre réfrigérateur en tenant le corps de la seringue au milieu.
c. Vérifiez que vous disposez du matériel suivant :
   - Seringue
   - Tampon d'alcool
   - Boule de coton ou gaze*
   - Pansement adhésif*
   - Récipient d'élimination d'objets coupants*

**Eléments non inclus dans la boîte.*

2. Inspectez la seringue.
N'utilisez pas la seringue si :
- Elle est fissurée ou endommagée.
- La date de péremption est dépassée.

3. Inspectez le médicament (voir *Figure B*).
Le liquide doit être clair et sa couleur doit être comprise entre le transparent et le marron pâle.
N'utilisez pas la seringue si le liquide est trouble, décoloré ou s'il contient des particules.
Remarque : il est possible de voir des bulles d'air dans le liquide. C'est normal.

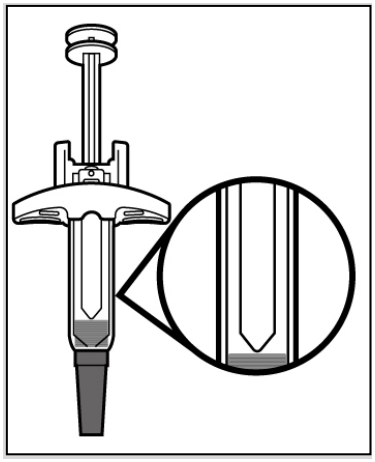


Figure B

4. Attendez 30 minutes.
a. Laissez la seringue à température ambiante pendant 30 minutes pour lui permettre de se réchauffer naturellement.

Ne chauffez pas la seringue à l'aide de sources de chaleur telles que de l'eau chaude ou un four à micro-ondes.

5. Choisissez un site d'injection (voir *Figure C*).
a. Sélectionnez un site d'injection. Vous pouvez effectuer l'injection :
   - À l'avant des cuisses.
   - Sur l'abdomen sauf dans les 5 cm autour du nombril.
   - Sur la partie externe des bras (soignant UNIQUEMENT).

Ne procédez pas à l'injection sur la peau des 5 cm qui entourent votre nombril ni sur une peau sensible, lésée, contusionnée ou cicatricielle.
Remarque : changez de site à chaque nouvelle injection. Chaque nouvelle injection doit être réalisée à au moins 3 cm de la précédente.

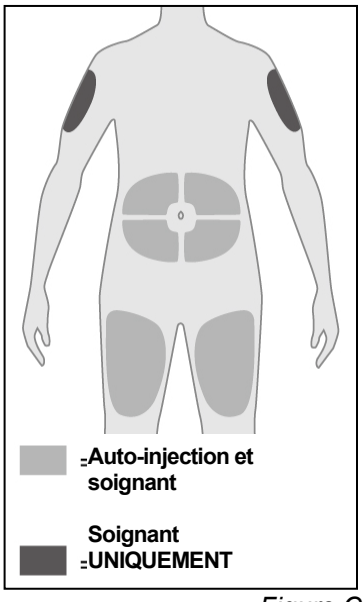


Figure C

6. Lavez-vous les mains.
a. Lavez-vous les mains au savon et à l'eau et séchez-les soigneusement.

7. Nettoyez le site d'injection.

a. Nettoyez le site d'injection à l'aide d'un tampon d'alcool.
b. Laissez sécher la peau avant l'injection.

Évitez de souffler ou de toucher à nouveau le site avant d'effectuer l'injection.

Administration de l'injection

8. Retirez le capuchon (voir *Figure D*).

a. Tirez bien droit le capuchon et mettez-le de côté.

Évitez de toucher l'aiguille. Vous pourriez vous piquer.

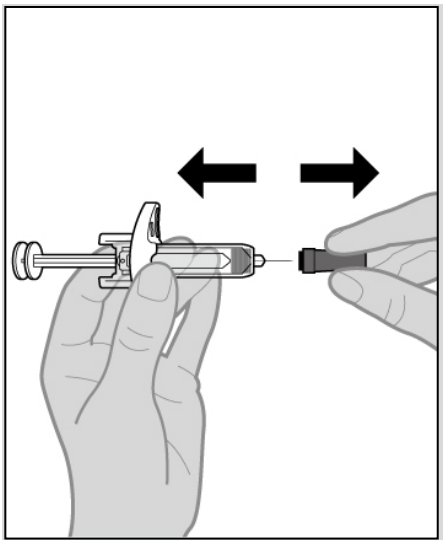


Figure D

9. Insérez la seringue dans le site d'injection (voir *Figure E*).

a. Tenez la seringue par le corps, d'une main, entre le pouce et l'index.
b. À l'aide de votre autre main, pincez délicatement un pli de peau que vous avez nettoyée.
c. D'un mouvement rapide « comme si vous lanciez une fléchette », insérez complètement l'aiguille dans le pli de la peau, à un angle de 45 degrés.

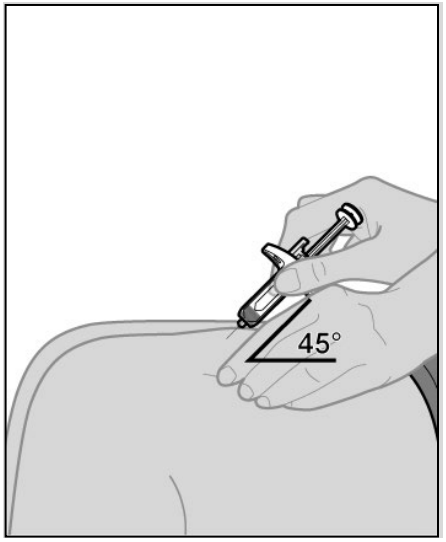


Figure E

10. Administrez l'injection (voir *Figure F*).

a. Une fois l'aiguille insérée, lâchez la peau pincée.
b. Appuyez lentement sur le piston, aussi loin que possible, jusqu'à ce que la seringue soit vide.

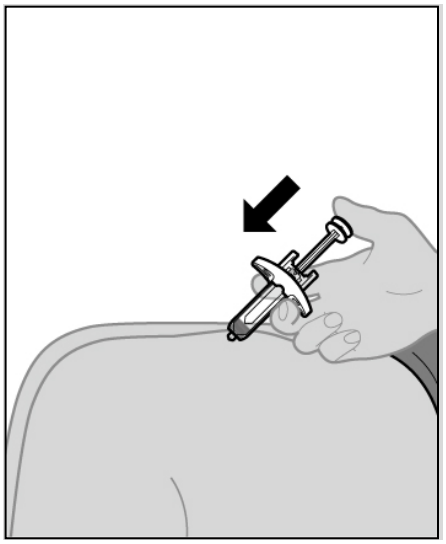


Figure F

11. Retirez la seringue du site d'injection (voir *Figure G*).

a. Lorsque la seringue est vide, retirez lentement votre pouce du piston jusqu'à ce que l'aiguille soit totalement recouverte par le dispositif de protection de l'aiguille automatique.
b. Appliquez délicatement une boule de coton ou une gaze sur le site d'injection et maintenez la pression 10 secondes.
c. Appliquez un pansement adhésif, si nécessaire.

Évitez de frotter le site d'injection.

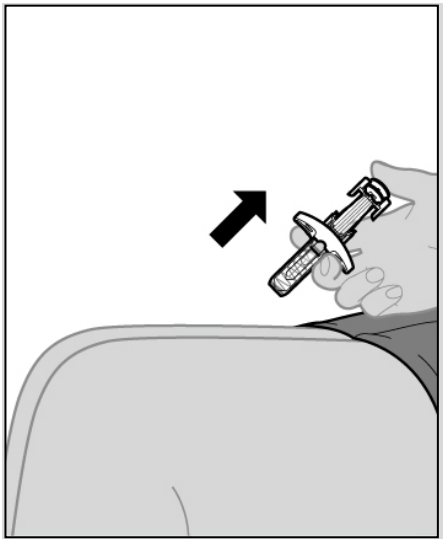


Figure G

Après l'injection

12. Éliminez la seringue (voir *Figure H*).

a. Placez la seringue usagée dans un récipient approuvé d'élimination d'objets coupants, immédiatement après utilisation.
b. Si vous ne disposez pas d'un tel récipient, vous pouvez vous servir d'une poubelle domestique si elle :
   - est en plastique rigide ;
   - se ferme par un couvercle ajusté, résistant aux perforations, ne permettant pas aux objets coupants de s'échapper ;
   - est droite et stable lors de son utilisation ;
   - résiste aux fuites ; et
   - porte une étiquette adéquate indiquant qu'elle contient des déchets dangereux.
c. Lorsque votre récipient d'élimination des objets coupants est presque plein, il doit être mis au rebut conformément aux réglementations locales.

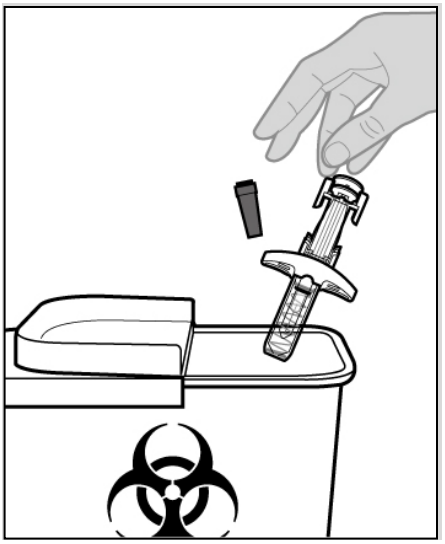


Figure H

Ne replacez pas le capuchon sur la seringue.
Remarque : tenez la seringue et le récipient d'élimination des objets coupants hors de la vue et de la portée des enfants.

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Renseignements destinés aux patient·e·s

PrREMSIMA™ SC (se prononce « rem-si-ma »)
(injection d'infliximab)

Solution stérile pour injection sous-cutanée en stylo prérempli

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra REMSIMA SC. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.
Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de REMSIMA SC, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Des infections graves, notamment la sepsie, la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui survient généralement après avoir consommé des aliments contaminés par une bactérie appelée Listeria) et des infections opportunistes (par exemple, des infections généralisées causées par un champignon, un virus ou une bactérie) ont été signalées chez des patients, en particulier chez ceux de 65 ans et plus qui recevaient l'infliximab et d'autres médicaments semblables. Certains de ces patients sont décédés de ces infections. Avant d'entreprendre un traitement par **REMSIMA SC**, vous devez indiquer à votre professionnel de santé si vous avez une infection chronique, si vous avez déjà eu une infection à répétition ou si vous avez habité ou visité une région où les infections appelées histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose sont fréquentes. Ces infections sont causées par un champignon qui peut avoir un effet sur les poumons ou d'autres parties du corps. Consultez votre professionnel de santé si vous ne savez pas si ces infections sont fréquentes dans la région où vous avez habité ou que vous avez visitée. Si vous contractez une infection pendant que vous suivez un traitement par **REMSIMA SC**, vous devez en avertir votre professionnel de santé immédiatement.
- Avant d'entreprendre un traitement par **REMSIMA SC**, vous devrez également indiquer à votre professionnel de santé si vous avez eu la tuberculose, si vous avez eu des contacts récemment avec des personnes possiblement atteintes de tuberculose ou si vous pensez que vous avez plus de risque d'être atteint de tuberculose. Dans ce cas, votre professionnel de santé vous fera faire des tests pour dépister la présence de tuberculose et vous demandera peut-être de commencer un traitement contre cette maladie avant d'entreprendre un traitement par **REMSIMA SC**.
- Le traitement par **REMSIMA SC** doit être interrompu en cas d'apparition d'une infection grave ou d'une sepsie. Vous devez signaler à votre professionnel de santé tout symptôme d'infection (par exemple, fièvre, fatigue, toux, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, ou douleur), et ce, tout au long du traitement par **REMSIMA SC** ainsi qu'au cours des 6 mois qui suivront la dernière perfusion.
- Si vous devez subir une opération, vous devez mentionner au professionnel de santé que vous avez pris **REMSIMA SC**.
- Des lymphomes et d'autres cancers pouvant entraîner la mort ont été signalés chez des enfants et des adolescents ayant pris des anti-TNF, y compris l'infliximab. Certains patients qui ont été traités par des anti-TNF, y compris l'infliximab, ont été atteints d'un type de cancer rare appelé lymphome hépatosplénique à cellules T. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Ce type de cancer entraîne souvent la mort. Presque tous ces patients avaient également reçu des médicaments appelés azathioprine ou 6-mercaptopurine en plus des anti-TNF. Si vous avez déjà un lymphome ou toute autre forme de cancer, ou si l'un de ces cancers apparaît pendant le traitement par **REMSIMA SC**, vous devez en informer votre professionnel de santé.

À quoi sert REMSIMA SC :

- **REMSIMA SC**, qui se prononce << rem-si-mah >>, est un médicament utilisé (en association avec le méthotrexate) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn modérément à sévèrement évolutives. Votre professionnel de santé a choisi de vous traiter par **REMSIMA SC** parce que vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde, de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn modérément à sévèrement évolutives.
- Pour les personnes atteintes de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn modérément à sévèrement active, REMSIMA SC ne doit être utilisé que comme traitement d'entretien après une période d'induction avec de l'infliximab intraveineux.
- REMSIMA SC n'est pas destiné à être utilisé comme traitement d'induction chez les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn.

Comment fonctionne REMSIMA SC :
La recherche a montré que l'organisme des personnes atteintes de ces maladies produisait en trop grande quantité une substance appelée « facteur de nécrose tumorale alpha » (ou TNFα). L'ingrédient actif d'**REMSIMA SC** est l'infliximab. **REMSIMA SC** est un anticorps monoclonal, un type de protéine qui reconnaît d'autres protéines uniques avec lesquelles il se lie. **REMSIMA SC** se lie au TNFα et le neutralise. L'infliximab est fabriqué à partir de protéines humaines et de protéines de souris.

REMSIMA SC est un médicament qui agit sur le système immunitaire. **REMSIMA SC** peut réduire la capacité de votre système immunitaire à combattre les infections.

Les ingrédients de REMSIMA SC sont :
Ingrédients médicinaux : infliximab
Ingrédients non médicinaux : acide acétique, acétate de sodium trihydraté, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

REMSIMA SC ne renferme aucun agent de conservation.

REMSIMA SC se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :
Il est fourni en solution pour injection sous-cutanée dans une stylo à usage unique préremplie de 1 ml d'infliximab 120 mg.

N'utilisez pas REMSIMA SC dans les cas suivants :

- vous avez une infection sévère, comme une septicémie (une infection dans le sang), un abcès, la tuberculose ou une autre infection grave;
- vous êtes atteint(e) d'une insuffisance cardiaque modérée ou sévère;
- vous êtes allergique à l'infliximab ou à un autre ingrédient d'**REMSIMA SC** (acide acétique, acétate de sodium trihydraté, polysorbate 80, sorbitol) ou si vous avez déjà eu une réaction allergique aux protéines de souris.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser REMSIMA SC, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Insuffisance cardiaque congestive : Si vous présentez une insuffisance cardiaque légère et que vous recevez un traitement par **REMSIMA SC**, votre professionnel de santé doit surveiller de près votre état cardiaque. Si vous avez de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque ou si vos symptômes habituels s'aggravent (par exemple, essoufflement ou œdèmes des pieds), communiquez immédiatement avec votre professionnel de santé.
- Autres problèmes cardiaques : Certains patients ont subi une crise cardiaque (dont certaines ont entraîné la mort), une diminution du flux sanguin vers le cœur ou un rythme cardiaque anormal moins de 24 heures après avoir reçu l'infliximab. Les symptômes peuvent comprendre : gêne ou douleur à la poitrine, douleur dans un bras, douleur à l'estomac, essoufflement, anxiété, sensation de tête légère, étourdissements, évanouissement, transpiration, nausées, vomissements, martèlement ou palpitations dans la poitrine et/ou battements cardiaques rapides ou lents. Contactez immédiatement

votre professionnel de santé si vous présentez l'un de ces symptômes.

- Réactions allergiques immédiates : Certains patients ayant reçu de l'infliximab ont eu des réactions allergiques pouvant aller jusqu'au syndrome anaphylactique. Certaines réactions peuvent survenir pendant le traitement ou peu de temps après. Ces réactions ont parfois été graves. Les symptômes d'une réaction allergique comprennent urticaire, difficulté à respirer, douleur thoracique et tension sanguine basse ou élevée. Votre professionnel de santé pourrait décider de mettre fin à votre traitement par **REMSIMA SC** en présence de réactions sévères. Il peut également vous prescrire des médicaments pour traiter ces réactions.
- Réactions allergiques retardées : Certaines réactions allergiques peuvent survenir de 1 à 12 jours après le traitement par **REMSIMA SC**. Les symptômes de ces réactions peuvent être des douleurs musculaires ou articulations accompagnées de fièvre ou d'éruption cutanée. Vous devez signaler ces symptômes à votre professionnel de santé.
- Maladies du système nerveux : Si vous avez une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques, une neuropathie, le syndrome de Guillain-Barré ou des manifestations épileptiques, si vous faites l'objet d'un diagnostic de névrite optique, ou si les mouvements de vos yeux sont limités ou douloureux, ou que vous avez une perte de la sensibilité au front ou une perte de la vision (syndrome de l'apex orbitaire), ou des engourdissements, des fourmillements ou des troubles de la vision, vous devez en informer votre professionnel de santé. Certains patients traités par l'infliximab ont signalé une aggravation de la maladie du système nerveux dont ils sont atteints.
- Maladie auto-immune : Certains patients traités par l'infliximab ont signalé l'apparition de symptômes pouvant faire penser au syndrome pseudolupique, une maladie auto-immune. Vous devez prévenir votre professionnel de santé dès que vous éprouvez des symptômes de cette maladie, par exemple une gêne prolongée ou des douleurs persistantes à la poitrine, un essoufflement, des douleurs aux articulations ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras apparaissant après une exposition au soleil. Votre professionnel de santé évaluera votre état afin de décider s'il faut ou non arrêter votre traitement par **REMSIMA SC**.
- Lésions au foie : On a signalé des cas de problèmes au foie chez des patients traités par l'infliximab. Les signes qui pourraient laisser soupçonner ce type de problèmes sont les suivants : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), coloration brun foncé des urines, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre et fatigue sévère (épuisement). Communiquez immédiatement avec votre professionnel de santé si vous présentez l'un de ces symptômes.
- Problèmes sanguins : Dans certains cas, des patients traités par des agents anti-TNF pourraient présenter une diminution du nombre de cellules sanguines, y compris un nombre gravement bas de globules blancs. Si vous présentez des symptômes comme une fièvre persistante ou des infections, des saignements ou des ecchymoses (bleus), communiquez immédiatement avec votre professionnel de santé.
- Accident vasculaire cérébral : Certains patients ont subi un accident vasculaire cérébral environ moins de 24 heures après avoir reçu l'infliximab. Informez tout de suite votre professionnel de santé si vous avez des symptômes d'accident vasculaire cérébral pouvant inclure : engourdissement ou faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, notamment d'un seul côté du corps; confusion soudaine, difficulté à parler ou à comprendre, difficulté soudaine à voir d'un œil ou des deux yeux, difficulté soudaine à marcher, étourdissements, perte de l'équilibre ou de la coordination ou mal de tête soudain et sévère.
- Hépatite B : Un traitement par des agents anti-TNF comme **REMSIMA SC** peut entraîner la réactivation du virus de l'hépatite B chez les personnes porteuses du virus. Si vous avez ou avez eu une infection par le virus de l'hépatite B, ou si vous savez ou croyez que vous pourriez être porteur du virus, assurez-vous d'en informer votre professionnel de santé, car cela pourrait influencer sa décision de commencer ou de poursuivre un traitement par **REMSIMA SC**. Votre professionnel de santé devrait faire une analyse sanguine pour le dépistage du virus de l'hépatite B avant de commencer un traitement par **REMSIMA SC**.
- Vaccination : Si vous devez vous faire vacciner, vous devez informer le professionnel de santé que vous avez reçu **REMSIMA SC**. On ignore si des médicaments comme **REMSIMA SC** peuvent interagir avec les vaccins. Il est déconseillé de recevoir un vaccin contenant des agents vivants pendant un traitement par **REMSIMA SC**. L'utilisation de vaccin « vivant » pourrait conduire à une infection causée par le vaccin « vivant » ou les bactéries contenues dans le vaccin (lorsque votre

système immunitaire est affaibli). Il est recommandé que vos vaccins soient mis à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant de commencer un traitement par **REMSIMA SC**.

- Agents infectieux thérapeutiques : Si vous avez récemment reçu ou prévoyez recevoir un traitement qui contient un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG pour le traitement du cancer), veuillez en informer votre professionnel de santé.
- Grossesse, allaitement et capacité à avoir des enfants : Si vous recevez un traitement par **REMSIMA SC**, il faut éviter de devenir enceinte en utilisant une méthode de contraception adéquate pendant votre traitement et au cours des 6 mois qui suivent votre dernière d'**REMSIMA SC** injection. Si vous croyez être enceinte, si vous allaitez ou si vous prévoyez devenir enceinte, dites-le à votre professionnel de santé. Il vous aidera à décider si vous devez ou non recevoir **REMSIMA SC**. Si vous avez un enfant et que vous avez reçu **REMSIMA SC** pendant votre grossesse, il est important que vous en informiez le médecin et les autres professionnels de la santé de votre enfant pour qu'ils puissent décider du bon moment pour vacciner votre enfant, notamment dans le cas de vaccination avec des vaccins vivants, comme le BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), le vaccin contre le rotavirus ou tout autre vaccin vivant. Si vous avez reçu **REMSIMA SC** pendant votre grossesse, votre enfant pourrait présenter un risque accru d'infection. Avant de faire vacciner votre enfant, Il est important d'informer son professionnel de santé ainsi que ses autres professionnels de la santé de votre traitement par REMSIMA SC, notamment dans le cas de vaccination avec des vaccins vivants, comme le BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), le vaccin contre le rotavirus ou tout autre vaccin vivant. L'administration du vaccin BCG au cours des 12 mois après la naissance à l'enfant dont la mère a reçu **REMSIMA SC** pendant sa grossesse pourrait entraîner une infection chez le nouveau-né, avec des graves complications, y compris le décès. Pour les autres types de vaccins, vous devez en parler à votre professionnel de santé. Si vous allaitez, il est important que vous informiez les médecins et tous les professionnels de la santé de votre enfant de votre traitement par REMSIMA SC avant qu'il ne reçoive un quelconque vaccin. Votre enfant ne doit pas recevoir un vaccin vivant alors que vous l'allaitez, à moins que son professionnel de santé vous le recommande. Une baisse importante du nombre de globules blancs a aussi été signalée chez des nourrissons nés de mères traitées avec infliximab pendant leur grossesse. Si votre enfant a de la fièvre ou des infections en continu, communiquez immédiatement le professionnel de santé de votre enfant. On ignore si **REMSIMA SC** peut agir sur votre capacité à avoir des enfants plus tard.

Autres mises en garde :
L'apparition d'une forme de cancer du sang appelé « lymphome » chez des patients traités par l'infliximab ou d'autres anti-TNF est rare, mais se produit plus souvent que dans la population en général. Les personnes qui sont traitées depuis longtemps pour une polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn, tout particulièrement celles dont la maladie est fortement évolutive, pourraient être plus sujettes aux lymphomes. Des cancers autres qu'un lymphome ont également été signalés. Chez des enfants et des adolescents qui prenaient des agents anti-TNF, des cas de cancers ont été signalés, y compris des types de cancers inhabituels. Certains de ces cancers ont entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui prennent des agents anti-TNF, la probabilité d'être atteint d'un lymphome ou d'autres cancers pourrait augmenter.

Certains patients traités par l'infliximab ont été atteints de certains types de cancer de la peau. Si vous remarquez des changements dans l'apparence de la peau ou l'apparition d'excroissances sur la peau pendant ou après le traitement, veuillez en informer votre professionnel de santé.

Un cancer du col de l'utérus est apparu chez certaines femmes traitées par l'infliximab pour une polyarthrite rhumatoïde. Chez les femmes sous **REMSIMA SC**, y compris celles âgées de plus de 60 ans, il pourrait être recommandé par leur professionnel de santé de continuer à effectuer régulièrement un dépistage du cancer du col de l'utérus.

Les patients atteints d'une maladie respiratoire particulière appelée « maladie pulmonaire obstructive chronique » (MPOC) pourraient être plus à risque d'être atteints d'un cancer s'ils reçoivent un traitement par **REMSIMA SC**. Si vous êtes atteint d'une MPOC, vous devez consulter votre professionnel de santé pour savoir si **REMSIMA SC** vous convient.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les éléments suivants peuvent interagir avec REMSIMA SC :

- Vous devez indiquer à votre professionnel de santé tous les médicaments que vous avez pris récemment ou que vous prenez en même temps qu'**REMSIMA SC**, y compris tout autre médicament utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. Les médicaments pouvant interagir avec **REMSIMA SC** comprennent des médicaments délivrés sur ordonnance ou en vente libre ainsi que des vitamines et suppléments à base de plantes médicinales.
- Les patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn prennent souvent d'autres médicaments qui peuvent causer des effets secondaires. Aucune étude n'a porté expressément sur les interactions entre **REMSIMA SC** et les autres médicaments.
- Assurez-vous en particulier d'informer votre professionnel de santé si vous prenez KINERET® (anakinra) ou ORENCIA® (abatacept). **REMSIMA SC** ne devrait pas être pris en même temps que l'anakinra, l'abatacept.
- Si vous avez un enfant alors que vous utilisez **REMSIMA SC**, informer le professionnel de santé de votre enfant de votre traitement par **REMSIMA SC** avant que votre enfant ne reçoive tout vaccin vivant.

Comment utiliser REMSIMA SC :

- La solution **REMSIMA SC** 120 mg pour injection est administrée par injection sous la peau (utilisation sous-cutanée) seulement. Il est important de vérifier libellés du médicament pour s'assurer que la bonne formulation est administrée comme il est prescrit.
- **REMSIMA SC** est destiné à être utilisé dans le cadre d'un traitement d'entretien, alors que vous avez déjà reçu au moins deux (PR) ou trois (CU, MC) perfusions d'infliximab intraveineux. Les deux (PR) ou trois (CU, MC) perfusions initiales vous seront administrées en intraveineuse par votre professionnel de santé ou votre infirmière. La première injection de **REMSIMA SC** sera administrée quatre semaines après la dernière perfusion intraveineuse. Elle sera suivie d'injections de **REMSIMA SC** administrées toutes les 2 semaines.
- Pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, votre professionnel de santé peut débuter le traitement par REMSIMA avec deux doses de REMSIMA en perfusion intraveineuse ou bien sans. Si le traitement par REMSIMA ne débute pas par l'administration de deux doses de REMSIMA en perfusion intraveineuse, le tableau ci-dessous vous indiquera la fréquence à laquelle vous devrez généralement administrer ce médicament après la première dose.

2ème dose	1 semaine après la première dose
3ème dose	2 semaines après la première dose
4ème dose	3 semaines après la première dose
5ème dose	4 semaines après la première dose
D'autres doses	6 semaines après la première dose et ensuite toutes les 2 semaines

- La première dose de **REMSIMA SC** sera administrée sous la supervision de votre professionnel de santé.
- Après une formation adéquate, si vous vous sentez bien formé et confiant pour vous injecter vous-même **REMSIMA SC**, votre professionnel de santé pourrait vous permettre de vous injecter les doses subséquentes de **REMSIMA SC** à la maison.
- Consultez votre professionnel de santé si vous avez des questions sur la façon de vous auto-administrer une injection. Vous trouverez le « Mode d'emploi » détaillé à la fin de ce dépliant.

Informez tous les professionnel de santé qui vous soignent que vous prenez du REMSIMA SC.

Dose habituelle :

Polyarthrite rhumatoïde :

Le professionnel de santé commencera votre traitement avec ou sans deux doses intraveineuses d'infliximab de 3 mg pour chaque kg de poids corporel (qui vous seront administrées dans une veine, habituellement dans le bras, sur une période de 2 heures). Si dose de perfusion intraveineuse d'infliximab sont administrées pour commencer le traitement, elles seront administrées à deux semaines d'intervalle par perfusion intraveineuse. Quatre semaines après la dernière perfusion intraveineuse, vous recevrez **REMSIMA SC** par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

La dose d'entretien habituelle recommandée de l'injection sous-cutanée de **REMSIMA SC** est de 120 mg une fois toutes les 2 semaines indépendamment du poids.

Colite ulcéreuse et maladie de Crohn

Le professionnel de santé commencera votre traitement avec trois doses intraveineuses d'infliximab de 5 mg pour chaque kg de poids corporel (qui vous seront administrées dans une veine, habituellement dans le bras, sur une période de 2 heures). Les doses de perfusion intraveineuse d'infliximab sont administrées à 0, 2 et 6 semaines par voie intraveineuse. Quatre semaines après la dernière perfusion intraveineuse, vous recevrez **REMSIMA SC** par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

La dose d'entretien habituellement recommandée de l'injection sous-cutanée de **REMSIMA SC** est de 120 mg une fois toutes les 2 semaines indépendamment du poids.

Surdose :
Des doses répétées d'infliximab sous-cutané pouvant atteindre 240 mg ont été administrées sans aucun effet toxique direct. En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé pour déceler tout signe ou symptôme d'effets ou réactions indésirables et que le traitement approprié soit instauré immédiatement.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **REMSIMA SC**, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Dose oubliée jusqu'à 7 jours
Si vous oubliez une dose de **REMSIMA SC** pendant une période allant jusqu'à 7 jours après la date initialement prévue pour la dose, vous devez prendre la dose oubliée immédiatement. Prenez votre prochaine dose à la date suivante initialement prévue, puis suivez le schéma posologique initial.

Dose oubliée pendant 8 jours ou plus
Si vous oubliez une dose de **REMSIMA SC** pendant 8 jours ou plus après la date initialement prévue pour la dose, vous ne devez pas prendre la dose oubliée. Prenez votre prochaine dose à la date suivante initialement prévue, puis suivez le schéma posologique initial.

Si vous ne savez pas quand vous devez vous injecter **REMSIMA SC**, appelez votre professionnel de santé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, consultez votre professionnel de santé, votre pharmacien ou votre infirmière.

Effets secondaires possibles de l'utilisation REMSIMA SC :
Lorsque vous recevez **REMSIMA SC**, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Certains patients ont dû arrêter leur traitement par **REMSIMA SC** en raison d'effets secondaires. Les raisons les plus courantes étaient l'essoufflement, les éruptions cutanées et les maux de tête.

Les autres effets secondaires courants non encore mentionnés dans ce feuillet comprennent les douleurs abdominales, les maux de dos, la toux, la diarrhée, les étourdissements, la fatigue, les démangeaisons, la douleur, les infections des voies respiratoires supérieures (par exemple, bronchite, sinusite, rhume, mal de gorge), les maux d'estomac et les infections urinaires. **REMSIMA SC** pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. L'administration d'**REMSIMA SC** pourrait entraîner des étourdissements.

REMSIMA SC peut causer des effets secondaires graves qui peuvent nécessiter un traitement.

Vous devez prévenir votre professionnel de santé dès que vous présentez une réaction indésirable, qu'elle ait été ou non mentionnée dans le présent feuillet.

Effets secondaires graves et mesure à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
FRÉQUENTS			
Réaction locale au point d'injection : Symptômes comprenant rougeur, douleur, démangeaisons, enflure, dureté, ecchymose, saignement, sensation de froid, sensation de picotements, irritation, éruption cutanée, ulcère, urticaire et croûte.		✓	
Infections graves : symptômes de fièvre, grande fatigue, toux ou symptômes ressemblant à ceux de la grippe ou apparition d'un abcès.		✓	
Réactions allergiques : symptômes qui apparaissent pendant la injection d'**REMSIMA SC** ou peu après, comme l'urticaire (plaques rouges et surélevées sur la peau accompagnées de démangeaison), de la difficulté à respirer, des douleurs à la poitrine et une augmentation ou une diminution de la pression sanguine. Certains symptômes peuvent aussi apparaître de 1 à 12 jours après l'injection de **REMSIMA SC**, y compris la fièvre, une éruption cutanée, des maux de tête et des douleurs aux muscles ou aux articulations.		✓	
PEU FRÉQUENTS			
Atteintes au foie : parmi les signes de problèmes de foie, on compte : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), urines de couleur brun foncé, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre et fatigue sévère (épuisement).		✓	
Insuffisance cardiaque : si on vous a dit que vous avez une insuffisance		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
cardiaque congestive (une maladie du cœur), votre professionnel de santé devra vous surveiller de près. Apparition ou aggravation de symptômes liés à votre maladie du cœur, y compris l'essoufflement et une enflure des chevilles ou des pieds.			
Problèmes sanguins: symptômes de fièvre qui persistent, formation de bleus ou saignements spontanés, grande pâleur.		✓	
Troubles du système nerveux : parmi les signes de tels troubles, on compte une modification de la vision (y compris la cécité), des convulsions, une faiblesse dans les bras ou les jambes et un engourdissement ou une sensation de fourmillement dans n'importe quelle partie du corps.		✓	
Affections malignes : si vous avez déjà eu un lymphome ou un autre type de cancer, y compris un cancer de la peau, ou si l'un de ces cancers apparaît pendant le traitement par **REMSIMA SC**.		✓	
Lupus : parmi les symptômes possibles, on compte une sensation de gêne ou de la douleur dans la poitrine qui persistent, l'essoufflement, des douleurs aux articulations, ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'intensifie au soleil.		✓	
RARES			
Problèmes cutanés : éruptions cutanées y compris des rougeurs, des démangeaisons, une desquamation de la peau (peau qui pèle) et la formation de cloques; petites boursouflures remplies de pus pouvant se propager sur le corps, parfois accompagnées de fièvre (pustulose exanthématique aiguë généralisée); éruption cutanée rouge violacé accompagnée de démangeaisons et/ou lignes filiformes blanc grisâtre sur les muqueuses (réactions lichénoïdes).		✓	
Problèmes pulmonaires : apparition de symptômes d'essoufflement ou aggravation de tels symptômes.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Ne pas utiliser ce médicament après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette et l'emballage après « EXP ». La date d'expiration correspond au dernier jour du mois.
- Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le médicament dans son emballage pour le protéger de la lumière.
- Ce médicament peut également être conservé dans l'emballage d'origine à l'extérieur du réfrigérateur à une température maximale de 25 °C pour une seule période allant jusqu'à 28 jours, mais pas au-delà de la date d'expiration initiale. Dans ce cas, ne pas le remettre au réfrigérateur par la suite. Inscrire la nouvelle date d'expiration sur l'emballage, y compris le jour/mois/année. Jeter ce médicament s'il n'est pas utilisé avant la nouvelle date d'expiration ou la date d'expiration imprimée sur l'emballage, selon la première éventualité.
- Ne jeter aucun médicament dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

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

Pour en savoir plus sur REMSIMA SC :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données).

Le présent feuillet a été rédigé par :
Celltrion, Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon (22014),
République de Corée

Date d'approbation :2026-09-17

* Marques de commerce utilisées sous licence.
Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

Instructions d'utilisation
Veuillez lire attentivement ces instructions avant d'utiliser le stylo **REMSIMA SC**. Consultez votre professionnel de santé pour toute question concernant l'utilisation du stylo **REMSIMA SC**.

Informations importantes
- Utilisez le stylo **UNIQUEMENT si** votre professionnel de santé vous a montré comment préparer et vous administrer une injection.
- Demandez à votre professionnel de santé à quelle fréquence vous devrez vous administrer une injection.
- Changez à chaque fois de site d'injection. Chaque nouveau site d'injection doit se trouver à au moins 3 cm du précédent.
- **N'utilisez pas** le stylo s'il est tombé ou s'il est visiblement endommagé. Un stylo endommagé est susceptible de ne pas fonctionner correctement.
- **Ne réutilisez pas** le stylo.
- **Ne secouez** le stylo à aucun moment.

À propos du stylo REMSIMA SC

Éléments du stylo (voir *Figure A*):

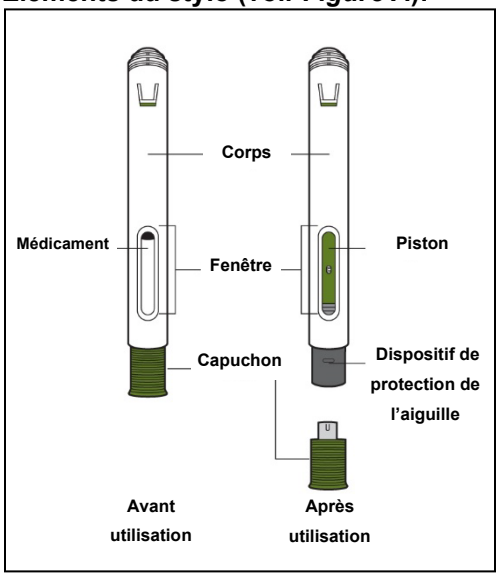


Figure A

- **Ne retirez pas** le capuchon avant d'être prêt à injecter. Lorsque vous l'avez retiré, **ne le repositionnez pas** sur le stylo.

Préparation de l'injection

1. Rassemblez le matériel pour l'injection.
   a. Préparez une surface propre et plane, telle qu'une table ou un plan de travail, dans un espace bien éclairé.
   b. Retirez le stylo de la boîte conservée dans votre réfrigérateur.
   c. Vérifiez que vous disposez du matériel suivant :
      - Stylo
      - Tampon d'alcool
      - Boule de coton ou gaze*
      - Pansement adhésif*
      - Récipient d'élimination d'objets coupants*

      **Eléments non inclus dans la boîte.*

2. Inspectez le stylo.
N'utilisez pas le stylo si :
- Il est fissuré ou endommagé.
- La date de péremption est dépassée.

3. Inspectez le médicament (voir *Figure B*).
Le liquide doit être clair et sa couleur doit être comprise entre le transparent et le marron pâle.
N'utilisez pas le stylo si le liquide est trouble, décoloré ou s'il contient des particules.
Remarque : il est possible de voir des bulles d'air dans le liquide. C'est normal.

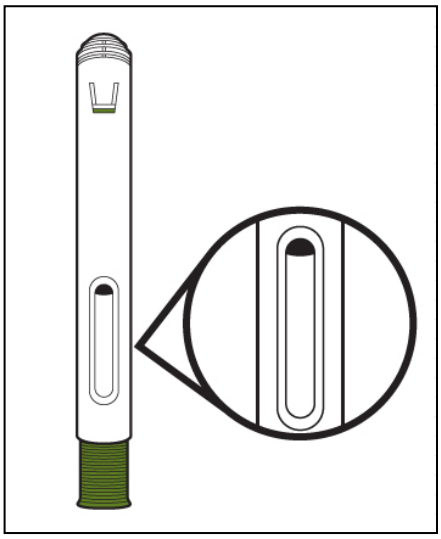


Figure B

4. Attendez 30 minutes.
a. Laissez le stylo à température ambiante pendant 30 minutes pour lui permettre de se réchauffer naturellement.

Ne chauffez pas le stylo à l'aide de sources de chaleur telles que de l'eau chaude ou un four à micro-ondes.

5. Choisissez un site d'injection (voir *Figure C*).
a. Sélectionnez un site d'injection. Vous pouvez effectuer l'injection :
- À l'avant des cuisses.
- Sur l'abdomen sauf dans les 5 cm autour du nombril.
- Sur la partie externe des bras (soignant UNIQUEMENT).

Ne procédez pas à l'injection sur la peau des 5 cm qui entourent votre nombril ni sur une peau sensible, lésée, contusionnée ou cicatricielle.
Remarque : changez de site à chaque nouvelle injection. Chaque nouvelle injection doit être réalisée à au moins 3 cm de la précédente.

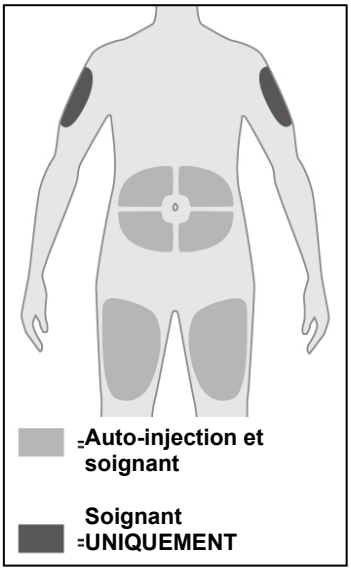


Figure C

6. Lavez-vous les mains.
a. Lavez-vous les mains au savon et à l'eau et séchez-les soigneusement.

7. Nettoyez le site d'injection.

a. Nettoyez le site d'injection à l'aide d'un tampon d'alcool.
b. Laissez sécher la peau avant l'injection.

Évitez de souffler ou de toucher à nouveau le site avant d'effectuer l'injection.

Administration de l'injection

8. Retirez le capuchon (voir *Figure D*).

a. Tirez bien droit le capuchon vert olive et mettez-le de côté.

Évitez de toucher l'aiguille. Vous pourriez vous piquer.

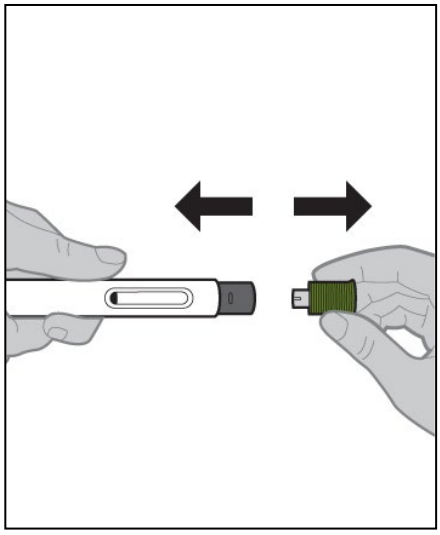


Figure D

9. Positionnez le stylo sur le site d'injection (voir *Figure E*).

a. Tenez le stylo de façon à voir la fenêtre.
b. Sans pincer ni étirer la peau, positionnez le stylo au-dessus du site d'injection, à un angle de 90 degrés.

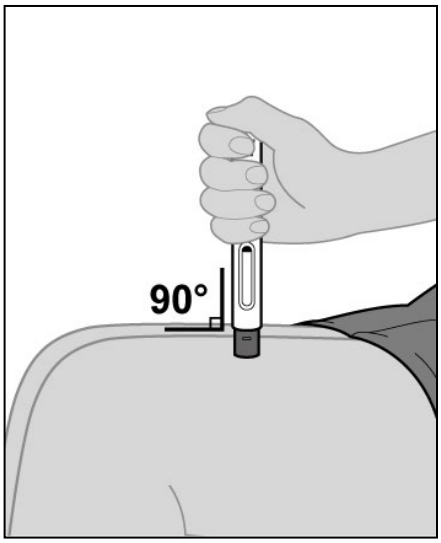


Figure E

10. Administrez l'injection (voir *Figure F*).

a. Pressez **fermement** le stylo contre la peau.

Remarque : lorsque l'injection démarre, vous entendez le 1er « clic » sonore et la tige du piston vert olive commence à remplir la fenêtre.

b. Continuez à tenir **fermement** le stylo contre la peau et écoutez le 2e « clic » sonore.

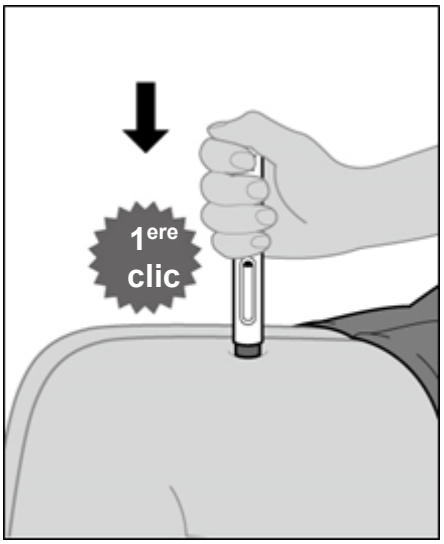


Figure F

11. Terminez l'injection (voir *Figure G*).

a. Après avoir entendu le 2e « clic » sonore, **continuez à tenir fermement le stylo contre la peau et comptez lentement jusqu'à au moins cinq** pour être sûr d'injecter la dose complète.

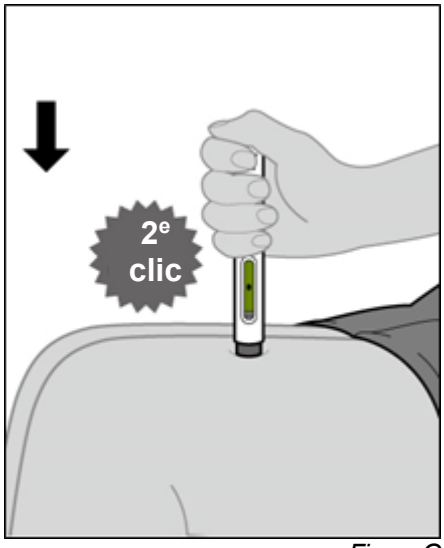


Figure G

12. Retirez le stylo du site d'injection.

a. Regardez le stylo et vérifiez que la tige du piston vert olive remplit entièrement la fenêtre.
b. Levez le stylo du site d'injection (voir *Figure H*).
c. Pressez délicatement une boule de coton ou une gaze sur le site d'injection et appliquez un pansement adhésif, si nécessaire.

Évitez de frotter le site d'injection.

Remarque : lorsque vous avez retiré le stylo du site d'injection, l'aiguille est automatiquement couverte (voir Figure I).

Remarque : si la tige du piston vert olive ne remplit pas entièrement la fenêtre, vous n'avez pas reçu votre dose complète. Ne réutilisez pas le stylo dans ce cas. Appelez immédiatement votre professionnel de santé.

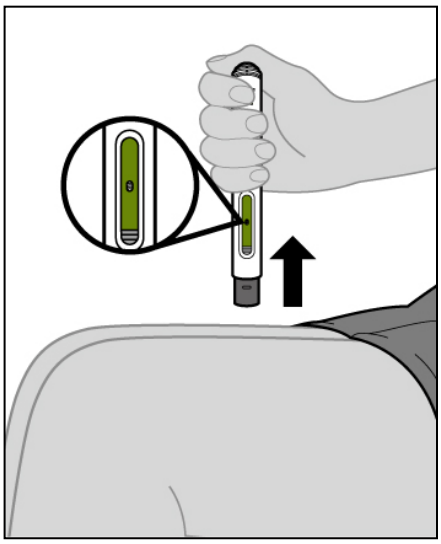


Figure H

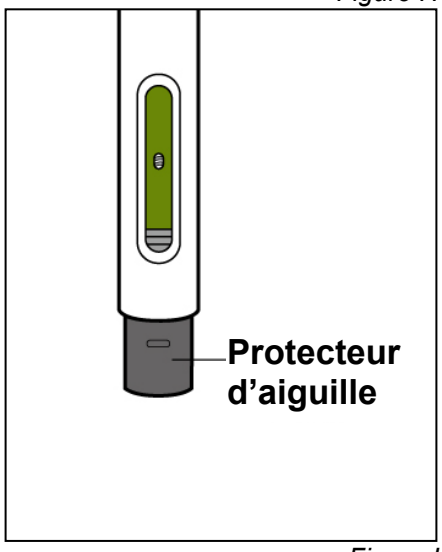


Figure I

Après l'injection

13. Éliminez le stylo (voir *Figure J*).

a. Placez le stylo usagé dans un récipient approuvé d'élimination d'objets coupants, immédiatement après utilisation.
b. Si vous ne disposez pas d'un tel récipient, vous pouvez vous servir d'une poubelle domestique si elle :
   - est en plastique rigide ;
   - se ferme par un couvercle ajusté, résistant aux perforations, ne permettant pas aux objets coupants de s'échapper ;
   - est droite et stable lors de son utilisation ;
   - résiste aux fuites ; et
   - porte une étiquette adéquate indiquant qu'elle contient des déchets dangereux.
c. Lorsque votre récipient d'élimination des objets coupants est presque plein, il doit être mis au rebut conformément aux réglementations locales.



Figure J

Ne replacez pas le capuchon sur le stylo.
Remarque : tenez le stylo et le récipient d'élimination des objets coupants hors de la vue et de la portée des enfants.

À propos du stylo REMSIMA SC « aiguille sertie de calibre 27 »

Éléments du stylo (voir *Figure A*):

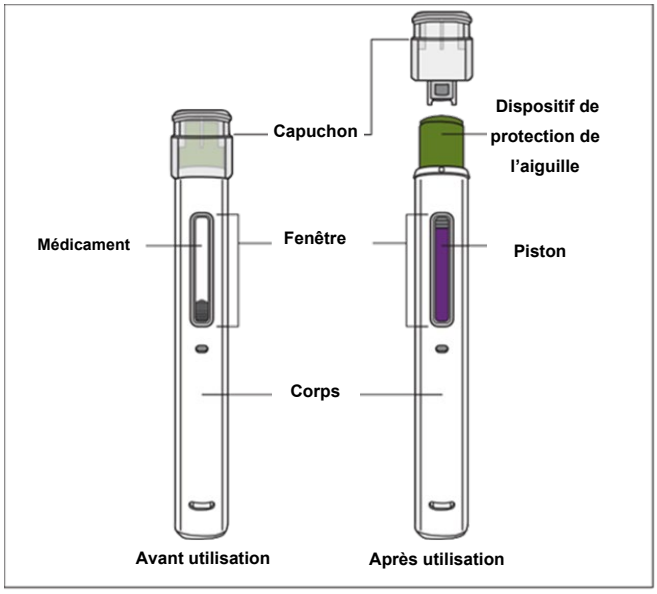


Figure A

- **Ne retirez pas** le capuchon avant d'être prêt à injecter. Lorsque vous l'avez retiré, **ne le repositionnez pas** sur le stylo.

Préparation de l'injection

1. Rassemblez le matériel pour l'injection.

a. Préparez une surface propre et plane, telle qu'une table ou un plan de travail, dans un espace bien éclairé.
b. Retirez le stylo de la boîte conservée dans votre réfrigérateur.
c. Vérifiez que vous disposez du matériel suivant :
   - Stylo
   - Tampon d'alcool
   - Boule de coton ou gaze*
   - Pansement adhésif*
   - Récipient d'élimination d'objets coupants*

   **Eléments non inclus dans la boîte.*

2. Inspectez le stylo.

N'utilisez pas le stylo si :

- Il est fissuré ou endommagé.
- La date de péremption est dépassée.

3. Inspectez le médicament (voir *Figure B*).

Le liquide doit être clair et sa couleur doit être comprise entre le transparent et le marron pâle.
N'utilisez pas le stylo si le liquide est trouble, décoloré ou s'il contient des particules.
Remarque : il est possible de voir des bulles d'air dans le liquide. C'est normal.

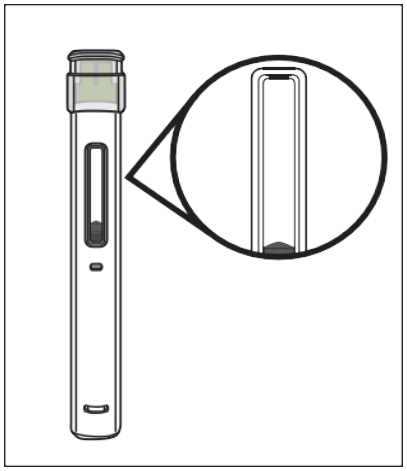


Figure B

4. Attendez 30 minutes.

a. Laissez le stylo à température ambiante pendant 30 minutes pour lui permettre de se réchauffer naturellement.
Ne chauffez pas le stylo à l'aide de sources de chaleur telles que de l'eau chaude ou un four à micro-ondes.

5. Choisissez un site d'injection (voir *Figure C*).

a. Sélectionnez un site d'injection. Vous pouvez effectuer l'injection :
- À l'avant des cuisses.
- Sur l'abdomen sauf dans les 5 cm autour du nombril.
- Sur la partie externe des bras (soignant UNIQUEMENT).
Ne procédez pas à l'injection sur la peau des 5 cm qui entourent votre nombril ni sur une peau sensible, lésée, contusionnée ou cicatricielle.
Remarque : changez de site à chaque nouvelle injection. Chaque nouvelle injection doit être réalisée à au moins 3 cm de la précédente.

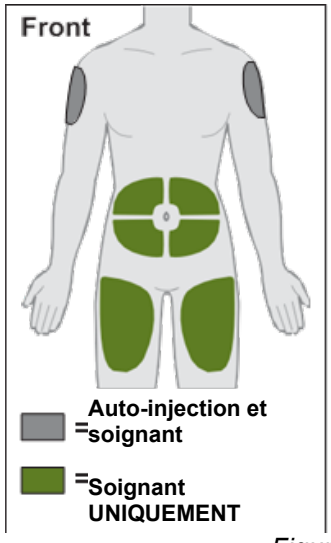


Figure C

6. Lavez-vous les mains.

a. Lavez-vous les mains au savon et à l'eau et séchez-les soigneusement.

7. Nettoyez le site d'injection.

a. Nettoyez le site d'injection à l'aide d'un tampon d'alcool.
b. Laissez sécher la peau avant l'injection.

Évitez de souffler ou de toucher à nouveau le site avant d'effectuer l'injection.

Administration de l'injection

8. Retirez le capuchon (voir *Figure D*).

a. Tirez bien droit le capuchon violet et mettez-le de côté.
Évitez de toucher l'aiguille. Vous pourriez vous piquer.
b. Jetez (éliminez) le capuchon dans un collecteur pour objets piquants et tranchants (voir l'étape 13 et la figure J).

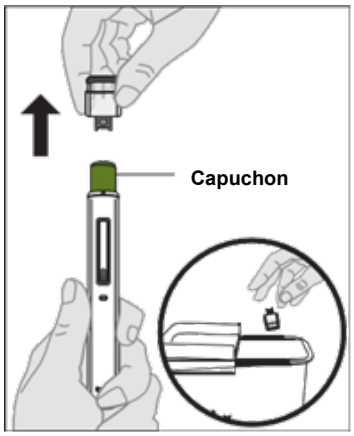


Figure D

9. Positionnez le stylo sur le site d'injection (voir *Figure E*).

c. Tenez le stylo de façon à voir la fenêtre.
d. Sans pincer ni étirer la peau, positionnez le stylo au-dessus du site d'injection, à un angle de 90 degrés.

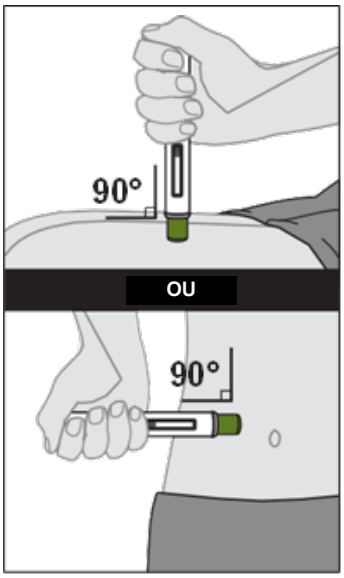


Figure E

10. Administrez l'injection (voir *Figure F*).

a. Pressez **fermement** le stylo contre la peau.
Remarque : lorsque l'injection démarre, vous entendez le 1er « clic » sonore et la tige du piston violette commence à remplir la fenêtre.

b. Continuez à tenir **fermement** le stylo contre la peau et écoutez le 2e « clic » sonore. Cela peut prendre jusqu'à 10 secondes.
Remarque : Ne modifiez pas la position du stylo prérempli une fois l'injection commencée.

c. Après avoir entendu le deuxième « clic » fort, continuez à maintenir le stylo prérempli fermement contre la peau et comptez lentement jusqu'à 5 afin de vous assurer que la dose complète est injectée. Cela peut prendre jusqu'à 10 secondes.

d. Cela peut prendre jusqu'à 10 secondes.

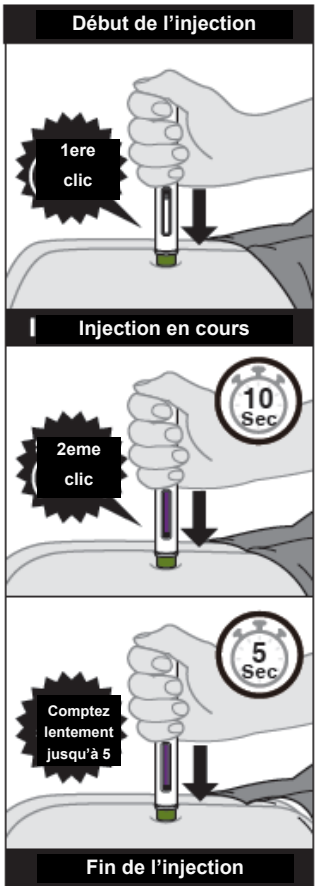


Figure F

11. Retirez le stylo du site d'injection.

a. Levez le stylo du site d'injection (voir *Figure H*).
Remarque : lorsque vous avez retiré le stylo du site d'injection, l'aiguille est automatiquement couverte (voir Figure I).
Remarque : si la tige du piston vert olive ne remplit pas entièrement la fenêtre, vous n'avez pas reçu votre dose complète. Ne réutilisez pas le stylo dans ce cas. Appelez immédiatement votre professionnel de santé.
Remarque : Vous pouvez voir le bouchon gris dans la fenêtre. Ceci est normal. Un léger saignement peut survenir. Ne réutilisez pas le stylo prérempli. Ne frottez pas le site d'injection.

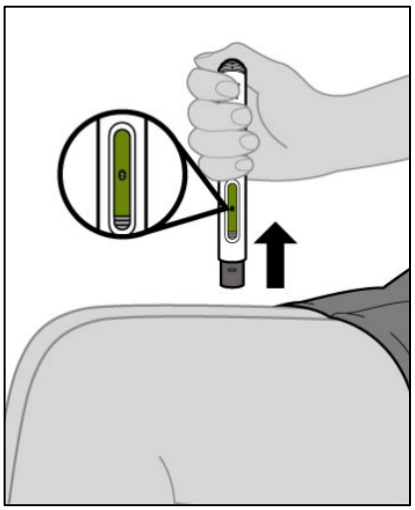


Figure H

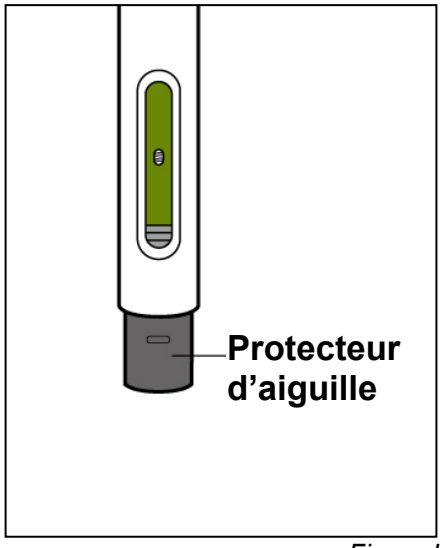


Figure I

Après l'injection

12. Éliminez le stylo (voir *Figure J*).

d. Placez le stylo usagé dans un récipient approuvé d'élimination d'objets coupants, immédiatement après utilisation.
e. Si vous ne disposez pas d'un tel récipient, vous pouvez vous servir d'une poubelle domestique si elle :
   - est en plastique rigide ;
   - se ferme par un couvercle ajusté, résistant aux perforations, ne permettant pas aux objets coupants de s'échapper ;
   - est droite et stable lors de son utilisation ;
   - résiste aux fuites ; et
   - porte une étiquette adéquate indiquant qu'elle contient des déchets dangereux.
f. Lorsque votre récipient d'élimination des objets coupants est presque plein, il doit être mis au rebut conformément aux réglementations locales.

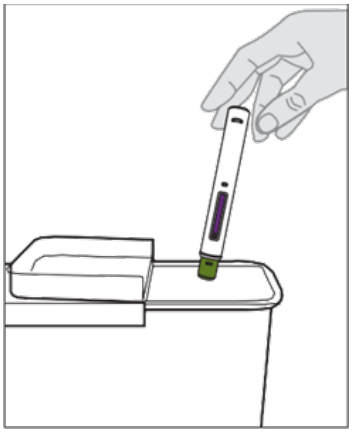


Figure J

Ne replacez pas le capuchon sur le stylo.
Remarque : tenez le stylo et le récipient d'élimination des objets coupants hors de la vue et de la portée des enfants.

13. Prendre soin du site d'injection.
a. Traitez le site d'injection en appuyant doucement, sans frotter, une boule de coton ou une compresse sur le site et appliquez un pansement adhésif si nécessaire.