



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

GÉRER LA SÉCURITÉ DE L'INFLIXIMAB

Ce document est diffusé sous l'autorité de l'ANSM

L'INFLIXIMAB PEUT ÊTRE ASSOCIÉ À DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES POUVANT MENACER LE PRONOSTIC VITAL ET QUI DOIVENT ÊTRE PRÉVENUS OU IDENTIFIÉS ET TRAITÉS DÈS QUE POSSIBLE.



CETTE BROCHURE COMPREND :

- Des détails sur le risque d'effets indésirables graves et susceptibles de menacer le pronostic vital, dont la tuberculose (TB) et d'autres infections graves. Ces risques sont communs à toutes les indications de l'AMM de FLIXABI.
- Des données sur la Carte de Signalement Patient.
- Des données sur le calendrier des perfusions du patient.
- Une fiche de pré-sélection du patient apportant des directives pour un dépistage et une sélection corrects des patients.

TRAÇABILITÉ

FLIXABI est un médicament biologique. Afin d'assurer sa traçabilité, il est important d'enregistrer le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré au patient.

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

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

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère de la santé :

www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Veuillez lire attentivement ce document avant de prescrire, délivrer ou administrer FLIXABI®. Pour des informations complètes sur cette spécialité, veuillez consulter le RCP dans la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

RISQUES ASSOCIÉS À L'INFLIXIMAB

INFECTIONS

- Infections graves, y compris le sepsis et les infections opportunistes

Prévention :

L'infliximab est contre-indiqué chez les patients atteints d'une infection sévère tels que sepsis, abcès ou infections opportunistes (par ex. pneumocystose, candidose, listériose et aspergillose) (voir aussi « Tuberculose » ci-après).

L'expérience clinique montre que les défenses de l'hôte contre les infections sont altérées chez certains patients traités avec l'infliximab. Le traitement par l'infliximab augmente le risque pour le patient de développer des infections graves. Certaines de ces infections ont entraîné une hospitalisation et parfois le décès.

Il convient d'être prudent chez les patients souffrant d'infection chronique ou ayant des antécédents d'infection récurrente s'il est envisageable de prescrire l'infliximab, y compris ceux traités en association par un traitement immunodépresseur. Les patients doivent être informés sur les facteurs de risque potentiels d'infection et sur la façon de les éviter s'il y a lieu.

Surveillance :

L'inhibition des actions du TNF α peut masquer les symptômes infectieux comme la fièvre. La reconnaissance précoce de tableaux cliniques atypiques d'infections graves et du tableau clinique typique d'infections rares ou inhabituelles est essentielle pour diminuer les retards du diagnostic et du traitement. Les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'infections avant, pendant et après le traitement par l'infliximab. L'élimination de l'infliximab pouvant prendre jusqu'à 6 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période.

Chez les patients traités avec l'infliximab, une infection fongique invasive comme l'aspergillose, la candidose, la pneumocystose, l'histoplasme, la coccidioïdomycose ou la blastomycose doit être suspectée s'ils développent une maladie systémique grave. Les infections fongiques invasives peuvent être disséminées plutôt que localisées et les recherches d'antigènes et d'anticorps peuvent être négatives chez certains patients atteints d'une infection active.

Conduite à tenir :

L'administration d'infliximab doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis. Un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être instauré jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. En cas de suspicion d'une infection fongique, un traitement antifongique empirique approprié doit être envisagé tout en réalisant un bilan diagnostique prenant en compte à la fois le risque d'infection fongique et les risques du traitement antifongique.

• Tuberculose

Prévention :

L'infliximab est contre-indiqué chez les patients atteints de tuberculose ou d'autres infections graves (voir aussi « Infections graves, y compris le sepsis et les infections opportunistes »).

Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients recevant de l'infliximab. Il convient de noter que dans la plupart de ces rapports, la tuberculose était extrapulmonaire et se présentait comme une maladie locale ou disséminée. Avant de commencer le traitement par l'infliximab, une tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être recherchée chez tous les patients. Cette évaluation doit comprendre un historique médical complet avec les antécédents personnels de tuberculose ou de contact antérieur possible avec la tuberculose et un traitement actuel et/ou antérieur par immunosuppresseur. Des tests de dépistage appropriés, suivant les recommandations locales, par exemple intradermoréaction à la tuberculine, radiographies pulmonaires ou test de libération d'interféron gamma (IGRA), doivent être réalisés chez tous les patients. Il est recommandé d'enregistrer la réalisation de ces tests dans la Carte de Mise en garde du patient et la fiche de dépistage du patient.

Le traitement par l'infliximab ne doit pas être instauré en cas de diagnostic de tuberculose active. En cas de diagnostic d'une tuberculose inactive (« latente »), le traitement de cette dernière par un antituberculeux doit être commencé avant l'instauration de l'infliximab. Chez les patients présentant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose et chez qui la recherche d'une tuberculose latente a été négative, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant l'instauration de l'infliximab. L'utilisation d'un traitement antituberculeux doit également être envisagée avant l'instauration de l'infliximab chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active et chez qui un traitement adéquat ne peut être confirmé.

Surveillance :

Les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'une tuberculose pendant et après un traitement par l'infliximab. L'élimination de l'infliximab pouvant prendre jusqu'à 6 mois, la surveillance doit être poursuivie pendant toute cette période.

Conduite à tenir :

Tous les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter leur médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une tuberculose (par ex. sueurs nocturnes, toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) pendant ou après le traitement par l'infliximab.

POPULATION PÉDIATRIQUE (Maladie de Crohn et RCH)

Dans les études cliniques, des infections ont été rapportées **plus fréquemment** dans les populations pédiatriques que dans les populations adultes. Aussi, il est nécessaire que les vaccinations des enfants soient à jour.

Vaccinations :

- Si possible, les enfants doivent recevoir toutes les vaccinations requises conformément au calendrier vaccinal applicable avant l'instauration d'un traitement par infliximab.
- Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants (tel que vaccin BCG) de façon concomitante avec l'infliximab.
- Un délai d'au moins 6 mois après la naissance est recommandé avant l'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés in utero à l'infliximab.

• Réactivation du virus de l'hépatite B (HBV)

Prévention :

L'administration d'inhibiteurs du TNF comme l'infliximab peut entraîner une réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients porteurs de ce virus, qui peut parfois menacer le pronostic vital. Une infection à HBV doit être recherchée chez les patients avant d'instaurer un traitement par l'infliximab.

Surveillance :

Les porteurs du HBV nécessitant un traitement par l'infliximab doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes et symptômes d'infection par réactivation du HBV pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs mois après la fin de celui-ci.

Conduite à tenir :

Chez les patients développant une réactivation du HBV, le traitement par l'infliximab doit être arrêté et un traitement antiviral approprié comportant des mesures de soutien doit être mis en œuvre.

RÉACTIONS À LA PERFUSION ET HYPERSENSIBILITÉ

• Réaction grave liée à la perfusions

Prévention :

L'infliximab est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab, aux autres protéines murines, ou à l'un des excipients.

L'infliximab a été associé à des réactions aiguës liées à la perfusion, y compris des chocs anaphylactiques, et à des réactions d'hypersensibilité retardée (voir également « Maladie sérique (réaction d'hypersensibilité retardée) »). Des réactions aiguës liées à la perfusion, y compris des réactions anaphylactiques, peuvent se produire pendant (en quelques secondes) ou quelques heures après la perfusion. Un traitement prophylactique peut être envisagé, comme, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol pour prévenir les effets légers et transitoires.

Des anticorps anti-infliximab peuvent se développer ; ils ont été associés à une fréquence accrue de réactions liées à la perfusion. L'administration concomitante d'immunomodulateurs a été associée à une incidence moindre de formation d'anticorps anti-infliximab et à une diminution de la fréquence des réactions liées à la perfusion. L'effet du traitement immunomodulateur concomitant a été plus intense chez les patients traités par intermittence que chez ceux recevant un traitement d'entretien. Les patients qui arrêtent les immunodépresseurs avant ou pendant le traitement par l'infliximab sont exposés à un plus grand risque d'apparition de ces anticorps. Les anticorps anti-infliximab ne sont pas toujours décelables dans les échantillons de sérum.

L'expérience limitée acquise lors de la reprise de l'administration pour psoriasis suggère une plus grande fréquence des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions graves.

Surveillance :

La survenue de symptômes anaphylactiques et anaphylactoïdes doit être soigneusement surveillée. Les réactions à la perfusion peuvent être à type de dyspnée, d'urticaire, d'œdème facial et d'hypotension artérielle.

Conduite à tenir :

Tous les patients recevant FLIXABI doivent être maintenus en observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion afin de détecter toute réaction aiguë liée à la perfusion.

Si une réaction aiguë se produit pendant la perfusion, la perfusion d'infliximab doit être arrêtée immédiatement. Du matériel d'urgence : adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes et dispositif de ventilation assistée, doit être disponible. En cas de survenue d'une réaction à la perfusion en association avec une perfusion de plus courte durée, une vitesse de perfusion plus lente peut être envisagée pour les perfusions ultérieures si le traitement doit être poursuivi.

• Maladie sérique (réaction d'hypersensibilité retardée)

Prévention :

Les données existantes suggèrent un risque accru d'hypersensibilité retardée avec l'allongement de l'intervalle séparant les perfusions d'infliximab.

Surveillance :

Les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité retardée peuvent être des myalgies et/ou des arthralgies avec fièvre et/ou éruption cutanée, prurit, œdème de la face, des mains ou des lèvres, une dysphagie, une urticaire, des douleurs pharyngées et des céphalées. Si le traitement est repris après un intervalle prolongé (moins d'un an par exemple), les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes et symptômes d'hypersensibilité retardée.

Conduite à tenir :

Il convient de conseiller aux patients de consulter leur médecin immédiatement en cas de survenue d'effets indésirables retardés. Les anticorps anti-infliximab ne sont pas toujours détectables dans les échantillons de sérum. S'il se produit une réaction grave, un traitement symptomatique doit être mis en œuvre et les perfusions ultérieures d'infliximab ne doivent pas être administrées.

TUMEURS MALIGNES ET TROUBLES LYMPHOPROLIFÉRATIFS

• Lymphome (à l'exclusion du lymphome hépatosplénique à cellules T)

Prévention :

Un risque de développement de lymphomes et d'autres affections malignes ne peut être exclu chez les patients traités avec un agent bloquant le TNF. Les enfants et les adultes prenant de l'infliximab peuvent être exposés à un risque accru de développement d'un lymphome ou d'un autre cancer. Il convient d'être prudent lorsqu'on envisage un traitement par l'infliximab chez des patients ayant des antécédents de tumeur maligne ou la poursuite du traitement chez les patients développant une affection maligne.

Surveillance et conduite à tenir :

Les patients exposés à un risque accru de développer ce type de maladie doivent être étroitement surveillés.

En cas de survenue, l'arrêt du traitement par l'infliximab doit être envisagé. La maladie doit être traitée conformément aux protocoles actuels de cancérologie.

• Lymphome hépatosplénique à cellules T

Prévention :

Un risque de développement d'un lymphome hépatosplénique à cellules T ne peut être exclu chez les patients traités avec l'infliximab. Le risque potentiel de développer un lymphome hépatosplénique à cellules T avec l'association d'azathioprine (AZA) ou de 6-mercaptopurine (6-MP) et d'infliximab doit être soigneusement pesé chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, surtout chez les adolescents et les jeunes adultes de sexe masculin.

Surveillance et conduite à tenir :

Se référer à la rubrique « Lymphome » pour la surveillance et la conduite à tenir.

• Leucémie

Prévention :

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients prenant un inhibiteur du TNF. Il existe un risque de fond accru de lymphome et de leucémie chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde hautement active et évoluant depuis longtemps.

Surveillance et conduite à tenir :

Se référer à la rubrique « Lymphome » pour la surveillance et la conduite à tenir.

• Cancers du col de l'utérus

Prévention :

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

Surveillance et conduite à tenir :

Un dépistage régulier doit être réalisé chez les femmes traitées par FLIXABI, y compris celles âgées de plus de 60 ans.

• Mélanomes et carcinomes à cellules de Merkel

Prévention :

Des mélanomes et des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez les patients traités par des agents anti-TNF, dont FLIXABI.

Surveillance et conduite à tenir :

Des examens périodiques de la peau sont recommandés, en particulier pour les patients qui ont des facteurs de risque de cancer cutané.

• Carcinome du colon et dysplasie

Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque élevé de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être examinés régulièrement pour dépister une éventuelle dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales.

POPULATION PÉDIATRIQUE (Crohn et RCH)

Prévention :

Des tumeurs malignes, dont certaines mortelles, ont été rapportées après commercialisation chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement ≤ 18 ans), tels que l'infliximab. Environ la moitié des cas était des lymphomes. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Des précautions doivent être prises quand un traitement avec FLIXABI est envisagé chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lorsqu'on choisit de poursuivre le traitement chez des patients qui développent une tumeur.

Lymphome T hépatosplénique

Quelques rares cas de lymphome hépatosplénique à cellules T ont été décrits en post-commercialisation chez des patients traités avec des inhibiteurs du TNF, dont l'infliximab. Tous les cas survenus sous infliximab se sont produits chez des patients atteints d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique et la plupart ont été rapportés chez des adolescents et des jeunes adultes de sexe masculin, également traités avec l'AZA ou la 6-MP en même temps que l'infliximab ou immédiatement avant. Le risque potentiel lié à l'association d'AZA ou de 6-MP et d'infliximab doit être soigneusement pesé.

Surveillance et conduite à tenir :

Se référer à la rubrique « Lymphome » pour la surveillance et la conduite à tenir.

AUTRES RISQUES GRAVES

• Insuffisance cardiaque congestive

Prévention :

L'infliximab est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive modérée ou sévère (classe III/IV de la New York Heart Association [NYHA]). En post-AMM, quelques rapports d'aggravation d'une insuffisance cardiaque ont été publiés, avec ou sans facteurs favorisants identifiables, chez des patients prenant de l'infliximab. Toujours en post-AMM, il y a également eu quelques rares rapports d'insuffisance cardiaque d'apparition récente, chez des patients sans affection cardio-vasculaire préexistante. Certains de ces patients avaient moins de 50 ans.

Surveillance :

L'infliximab doit être utilisé avec précautions chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA) et les patients doivent être étroitement surveillés.

Conduite à tenir :

L'infliximab ne doit pas être poursuivi en cas d'apparition ou d'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque doit être traitée conformément aux standards médicaux actuels : agents cardiotoniques, diurétiques, etc.

INFORMATION A FOURNIR AU PATIENT :

Les risques identifiés précités doivent faire l'objet d'un entretien avec le patient recevant FLIXABI.

Les documents qui suivent sont à utiliser comme support à l'occasion de cette discussion.

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

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

CARTE DE SIGNALEMENT PATIENT

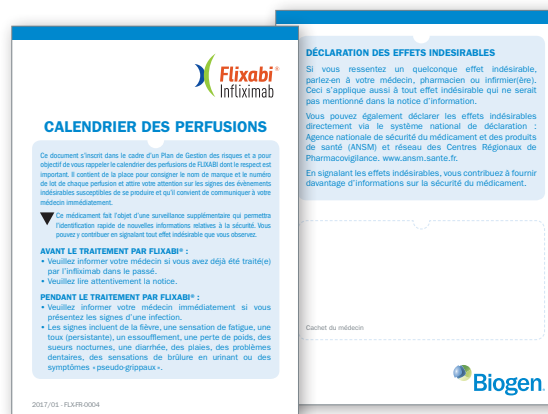
Les informations figurant sur la carte de signalement patient doivent faire l'objet d'une discussion avec le patient ou son entourage, afin de s'assurer qu'elles sont bien comprises.

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



CALENDRIER DES PERFUSIONS

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



2017/01 - FLXFR-0004

Centre d'appel BIOSIMILAIRES

01 77 69 68 14

Prix d'un appel local

Pour toute information médicale ou de pharmacovigilance concernant les biosimilaires, merci de nous contacter au centre d'appel biosimilaires ou par email à medinfo_biogen@quintiles.com

Biogen® France SAS
1, passerelle des Reflets
Tour CBX
92913 PARIS LA DEFENSE CEDEX
SAS au capital de 40 000 euros
RCS Nanterre 398410126
www.biogen-france.fr