

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 25 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 25 mg d'etanercept.

Etanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. Etanercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable (poudre pour injection).

La poudre est blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Enbrel en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).

Enbrel peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Enbrel, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Arthrite juvénile idiopathique

Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

Rhumatisme psoriasique

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'Enbrel améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale non radiographique

Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Psoriasis en plaques

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie (voir rubrique 5.1).

Psoriasis en plaques pédiatrique

Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Enbrel doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique, du psoriasis en plaques ou du psoriasis en plaques pédiatrique. La Carte Patient devra être remise aux patients traités par Enbrel.

Enbrel est disponible en dosages de 10, 25 et de 50 mg.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg administrée deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine ont été démontrées (voir rubrique 5.1).

Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique

La dose recommandée est de 25 mg d'Enbrel administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer qu'une réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine. Toutefois, une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivie, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine. Le traitement par Enbrel doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Un traitement continu au-delà de 24 semaines peut être approprié pour certains patients adultes (voir rubrique 5.1). Le traitement par Enbrel doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine.

Populations particulières

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie et l'administration sont identiques à celles de l'adulte âgé de 18 à 64 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Arthrite juvénile idiopathique

La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection), administrée deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections ou de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondeurs après 4 mois.

Le flacon dosé à 10 mg est plus approprié à l'administration aux enfants souffrant d'AJI ayant un poids inférieur à 25 kg.

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Des données limitées de sécurité provenant d'un registre de patients suggèrent cependant que le profil de sécurité chez les enfants âgés de 2 à 3 ans est similaire à celui des adultes et des enfants âgés de 4 ans et plus, à une dose de 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine (voir rubrique 5.1).

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans l'indication arthrite juvénile idiopathique.

Psoriasis en plaques pédiatrique (6 ans et plus)

La dose recommandée est de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines. Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le schéma de durée du traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine.

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques.

Mode d'administration

Enbrel est administré par injection sous-cutanée. Enbrel poudre pour solution doit être reconstitué dans 1 ml de solvant avant utilisation (voir rubrique 6.6).

Des instructions complètes pour la préparation et l'administration du flacon reconstitué d'Enbrel sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions d'utilisation".

Des instructions détaillées concernant les cas de modification involontaire de dose, y compris des doses oubliées, ou de modification du calendrier d'injection, sont fournies en rubrique 3 de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Septicémie ou risque de septicémie.

Un traitement par Enbrel ne devrait pas être initié chez les patients ayant une infection active y compris les infections chroniques ou localisées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou indiqués) dans le dossier du patient.

Infections

Les infections doivent être recherchées chez les patients avant, pendant, et après le traitement par Enbrel, en prenant en compte que la demi-vie d'élimination moyenne de l'etanercept est d'environ 70 heures (entre 7 et 300 heures).

Des infections graves, septicémies, tuberculoses, et infections opportunistes, y compris des infections fongiques invasives, listérioses et légionelloses, ont été rapportées avec Enbrel (voir rubrique 4.8). Ces infections étaient dues à des bactéries, des mycobactéries, des champignons, des virus et des parasites (y compris des protozoaires). Dans certains cas, des infections fongiques particulières et d'autres infections opportunistes n'ont pas été diagnostiquées, ce qui s'est traduit par un retard d'initiation du traitement approprié et parfois par un décès. Lors de l'évaluation du risque d'infection chez un patient, son exposition à des facteurs de risque spécifiquement associés à certaines infections opportunistes (par exemple une exposition à des mycoses endémiques) doit être prise en compte.

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients traités par Enbrel développant une nouvelle infection. Le traitement par Enbrel doit être interrompu si le patient développe une infection grave. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Enbrel chez les patients atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées. Les médecins doivent prescrire Enbrel avec prudence aux patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques, ou ayant un terrain prédisposant aux infections comme un diabète sévère ou mal équilibré.

Tuberculose

Des cas de tuberculose active comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses avec localisation extra-pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel.

Avant de débiter un traitement par Enbrel, une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être effectuée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé portant sur les antécédents personnels de tuberculose ou sur d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et sur un traitement immunosuppresseur ancien et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations

locales). Il est recommandé de noter ces tests sur la Carte Patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut s'avérer faussement négatif, en particulier chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Enbrel ne doit pas être initié. En cas de diagnostic d'une tuberculose inactive (« latente »), un traitement antituberculeux prophylactique approprié doit être mis en œuvre avant d'initier Enbrel, et en accord avec les recommandations locales. Dans un tel cas, le rapport bénéfice/risque du traitement par Enbrel doit être soigneusement évalué.

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

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B a été rapportée chez des patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et traités par un anti-TNF, y compris Enbrel. Cela inclut les cas de réactivation de l'hépatite B chez les patients positifs pour les anticorps anti-HBc mais négatifs pour les antigènes HBs. Les patients devront faire l'objet d'un dépistage de l'infection à VHB avant d'initier un traitement par Enbrel. Si les résultats du dépistage sont positifs, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B. La prudence est de mise lors de l'administration d'Enbrel à des patients présentant des antécédents d'infection par le VHB. Chez ces patients, il faudra surveiller attentivement les signes et les symptômes d'une infection active par le VHB pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs semaines après la fin du traitement. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral associé à un anti-TNF n'est disponible. Chez les patients qui développent une infection à VHB, le traitement par Enbrel doit être interrompu et un traitement antiviral efficace associé à un traitement symptomatique approprié, doit être instauré.

Aggravation d'hépatite C

Des cas d'aggravation d'hépatite C ont été rapportés chez les patients recevant Enbrel. Enbrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'hépatite C.

Traitement concomitant avec l'anakinra

L'administration concomitante d'Enbrel et de l'anakinra a été associée à une augmentation du risque d'infections graves et de neutropénies comparativement à Enbrel administré en monothérapie. Cette association n'a pas démontré un bénéfice clinique supérieur. Par conséquent l'association d'Enbrel et de l'anakinra n'est pas recommandée (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions allergiques

Des réactions allergiques associées à l'administration d'Enbrel ont été fréquemment rapportées. Ces réactions allergiques ont inclus des cas d'angioedème et d'urticaire ; des réactions graves se sont produites. En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Enbrel doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être initié.

Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris Enbrel, altèrent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire des cellules. Dans une étude portant sur 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, il n'a pas été mis en évidence de diminution de l'hypersensibilité de type retardé, de diminution des taux d'immunoglobulines ou de modification de la numération des populations de cellules effectrices.

Deux patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont développé une varicelle avec des signes et des symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle. Les patients exposés au virus de la varicelle doivent temporairement arrêter leur traitement par Enbrel et un traitement prophylactique par immunoglobulines spécifiques doit être envisagé.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel chez des patients immunodéprimés n'ont pas été évaluées.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Tumeurs solides et troubles hématopoïétiques (à l'exclusion des cancers cutanés)

Divers cas de tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.8).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, plus de cas de lymphomes ont été observés parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients témoins. Cependant, la survenue était rare et la période de suivi des patients sous placebo était plus courte que celle des patients ayant reçu un traitement par anti-TNF. Après commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde quand la maladie est ancienne, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'estimation du risque.

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d'autres tumeurs malignes solides ou hématopoïétiques chez les patients traités par anti-TNF ne peut être écartée. La prudence est de mise lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par anti-TNF incluant Enbrel (initiation du traitement ≤ 18 ans). Environ la moitié des cas était des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Cancers cutanés

Des cas de cancers cutanés mélanomateux et non mélanomateux (CCNM) ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF dont Enbrel. Des cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été rarement rapportés après commercialisation chez des patients traités par Enbrel. Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, particulièrement ceux qui présentent des facteurs de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques contrôlés, un plus grand nombre de cas de CCNM a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport aux patients témoins, particulièrement chez les patients atteints de psoriasis.

Vaccinations

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients traités par Enbrel. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités par Enbrel.

Dans une étude clinique randomisée, contrôlée contre placebo en double aveugle menée chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, 184 patients ont également reçu un vaccin pneumococcique polysaccharidique multivalent à la semaine 4. Dans cette étude, la plupart des patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel étaient capables d'augmenter la réponse immunitaire des cellules B activées au vaccin pneumococcique polysaccharidique. Cependant les titres en agrégat étaient modérément bas et quelques patients avaient augmenté leurs titres d'un facteur 2 par rapport aux patients qui n'étaient pas traités par Enbrel. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Formation d'auto-anticorps

Le traitement par Enbrel est susceptible d'entraîner la formation d'anticorps auto-immuns (voir rubrique 4.8).

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopenie et de très rares cas d'anémie aplasique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Enbrel ayant des antécédents d'atteinte hématologique. Tous les patients et les parents/aidants doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleur oropharyngée, ecchymoses, saignement, pâleur) sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération de la formule sanguine, doivent être pratiqués en urgence ; si une atteinte hématologique est confirmée, le traitement par Enbrel doit être arrêté.

Troubles neurologiques

De rares cas de troubles de démyélinisation du SNC ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel (voir rubrique 4.8). De rares cas de polyneuropathies périphériques démyélinisantes ont également été rapportés (dont le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, la polyneuropathie démyélinisante et la neuropathie motrice multifocale). Bien qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé afin d'étudier le traitement par Enbrel chez des patients atteints de sclérose en plaques, des essais réalisés avec d'autres anti-TNF chez des patients atteints de sclérose en plaques ont mis en évidence une majoration de l'activité de la maladie. Il est recommandé d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque, avec une évaluation neurologique avant de prescrire Enbrel chez les patients présentant une maladie démyélinisante préexistante ou de survenue récente, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement en association

Au cours d'un essai clinique contrôlé d'une durée de deux ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas révélé de données de sécurité inattendues, et le profil de sécurité d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés en monothérapie. Des études à long terme visant à évaluer la sécurité de cette association sont actuellement en cours. La sécurité à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) n'a pas été établie.

L'utilisation d'Enbrel en association avec d'autres traitements systémiques ou la photothérapie dans le traitement du psoriasis n'a pas été étudiée.

Insuffisances rénale et hépatique

Sur la base de données de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2), aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ; l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

Insuffisance cardiaque congestive

Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel ont été rapportés après commercialisation. De rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans maladie cardiovasculaire préexistante connue ont également été rapportés. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux vastes essais cliniques évaluant l'utilisation d'Enbrel dans le traitement de l'ICC ont pris fin de façon prématurée du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données de l'un de ces essais suggèrent une tendance possible vers l'aggravation de l'ICC, chez les patients qui recevaient Enbrel.

Hépatite alcoolique

Dans une étude de phase II randomisée, contrôlée contre placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour une hépatite alcoolique modérée à sévère, Enbrel n'a pas été efficace et le taux de mortalité des patients traités par Enbrel était significativement plus élevé après 6 mois. Par conséquent, Enbrel ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hépatite alcoolique. Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant également une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener

Un essai contrôlé contre placebo, dans lequel 89 patients adultes étaient traités par Enbrel ajouté au traitement standard (incluant du cyclophosphamide ou du méthotrexate, et des glucocorticoïdes) pendant une durée médiane de 25 mois, n'a pas démontré qu'Enbrel est un traitement efficace dans la granulomatose de Wegener. L'incidence des tumeurs malignes non cutanées de différents types a été significativement plus élevée chez les patients traités par Enbrel que dans le groupe témoin. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémie chez des patients traités pour un diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés suite à l'initiation d'Enbrel chez des patients qui recevaient un traitement antidiabétique. Ces hypoglycémies ont nécessité une diminution du traitement antidiabétique chez certains de ces patients.

Populations particulières

Personnes âgées

Au cours des études de phase 3 dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, aucune différence globale en termes d'événements indésirables, d'événements indésirables graves et d'infections graves n'a été observée chez les patients âgés de 65 ans ou plus recevant Enbrel par rapport à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement de personnes âgées et une attention particulière doit être portée vis-à-vis de la survenue d'infections.

Population pédiatrique

Vaccinations

Il est recommandé que les patients pédiatriques aient si possible leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant d'initier un traitement par Enbrel (voir Vaccinations, ci-dessus).

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

Traitement concomitant avec l'anakinra

Les patients adultes traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves par rapport aux patients traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par l'anakinra en monothérapie (données historiques).

En outre, au cours d'un essai contrôlé contre placebo, en double aveugle, mené chez des patients adultes recevant un traitement de fond par le méthotrexate, les patients traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves (7 %) et de neutropénies que les patients traités par Enbrel (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'association d'Enbrel et de l'anakinra n'a pas démontré de bénéfice clinique supérieur et n'est par conséquent pas recommandée.

Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent, cette utilisation n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients adultes traités par des doses stables de sulfasalazine et chez lesquels Enbrel était ajouté, les patients du groupe recevant cette association ont présenté une diminution significative du nombre moyen de globules blancs, par rapport aux groupes traités par Enbrel ou la sulfasalazine en monothérapie. La signification clinique de cette interaction est inconnue. Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils envisagent un traitement en association avec la sulfasalazine.

Absence d'interactions

Au cours des essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsqu'Enbrel était administré avec des glucocorticoïdes, des salicylés (sauf la sulfasalazine), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou le méthotrexate. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations sur la vaccination.

Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée au cours des études avec le méthotrexate, la digoxine ou la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager d'utiliser une contraception appropriée pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à trois semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Des études de toxicité sur le développement réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de dommage pour le fœtus ou pour le rat nouveau-né qui serait dû à l'etanercept. Les effets de l'etanercept sur l'issue des grossesses ont été étudiés au cours de deux études de cohortes observationnelles. Un taux plus élevé des malformations congénitales majeures a été observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre (n = 370) aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (n = 164) (odds ratio ajusté de 2,4 ; IC à 95 % : 1,0-5,5). Les types de malformations congénitales majeures correspondaient à ceux les plus fréquemment rencontrés dans la population générale et aucun profil particulier d'anomalie n'a été identifié. Il n'a été observé aucune modification de la fréquence des avortements spontanés, de la mortinatalité, ou des malformations mineures. Dans le cadre d'une autre étude observationnelle du registre menée dans plusieurs pays et comparant le risque d'effets indésirables à l'issue de la grossesse chez les femmes exposées à l'etanercept au cours des 90 premiers jours de grossesse (n = 425) à celles exposées à des médicaments non biologiques (n = 3 497), il n'a été observé aucun risque accru de malformations congénitales majeures (odds ratio [OR] non ajusté de 1,22 ; IC à 95 % : 0,79-1,90 ; OR ajusté de 0,96 ; IC à 95 % : 0,58-1,60 après ajustement pour le pays, la maladie maternelle, la parité, l'âge maternel et le tabagisme au début de la grossesse). De plus, cette étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales mineures, de naissance prématurée, de mortinatalité ou d'infections au cours de la première année de vie des nourrissons nés de femmes exposées à l'etanercept durant leur grossesse. Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

L'etanercept traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par Enbrel pendant la grossesse. Les conséquences cliniques ne sont pas connues, mais les nourrissons pourraient être exposés à un risque accru d'infection. Il n'est généralement pas recommandé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement

Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Des informations limitées issues de la littérature publiée indiquent que l'etanercept a été détecté à de faibles taux dans le lait maternel. L'utilisation de l'etanercept pendant l'allaitement pourrait être envisagée en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Bien que l'on s'attende à ce que l'exposition systémique chez un nourrisson allaité soit faible en raison de la dégradation importante de l'etanercept dans le tractus gastro-intestinal, les données disponibles concernant l'exposition systémique chez le nourrisson allaité sont limitées. Par conséquent, l'administration de vaccins vivants (par exemple, BCG) à un nourrisson allaité lorsque la mère reçoit de l'etanercept pourrait être envisagée 16 semaines après l'arrêt de l'allaitement (ou à un moment antérieur si les taux sériques d'etanercept chez le nourrisson sont indétectables).

Fertilité

Il n'existe pas de données précliniques disponibles sur la toxicité péri- et postnatale de l'etanercept, ni sur les effets de l'etanercept sur la fertilité et la fonction reproductrice générale.

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

Enbrel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaisons, rougeurs et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections des voies aériennes supérieures, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les céphalées, les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont également été rapportés avec Enbrel. Les anti-TNF, comme Enbrel, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer. Les infections graves touchent moins de 1 patient sur 100 traités par Enbrel. Les cas rapportés incluaient des infections fatales, des infections mettant en jeu le pronostic vital et des septicémies. Diverses tumeurs malignes ont également été rapportées avec l'utilisation d'Enbrel, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome).

Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopénie et de très rares cas d'anémie aplasique. Des épisodes de démyélinisation, centrale et périphérique, ont été observés, respectivement rarement et très rarement, au cours de l'utilisation d'Enbrel. De cas rares de lupus, de syndrome lupique et de vascularite ont été observés.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La liste des effets indésirables ci-dessous est issue de l'expérience des essais cliniques et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infections (y compris infection des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infection cutanée)*		Infections graves (y compris pneumonie, cellulite, arthrite bactérienne, septicémie et infection parasitaire)*	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales et à légionelle)*		Réactivation de l'hépatite B, listériose
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Cancer cutané non mélanomateux * (voir rubrique 4.4)	Mélanome malin (voir rubrique 4.4), lymphome, leucémie		Carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4),

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
						sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombopénie, anémie, leucopénie, neutropénie	Pancytopénie*	Anémie aplasique*	Histiocytose hémato-phagique (syndrome d'activation macrophagique)*
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir : « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »), formation d'auto-anticorps*	Vascularites (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)	Réactions allergiques/ anaphylactiques graves (y compris angioedème, bronchospasme), sarcoïdose		Aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections du système nerveux	Céphalées			Episodes de démyélinisation du SNC pouvant évoquer une sclérose en plaques ou un tableau de démyélinisation localisée telle qu'une névrite optique ou une myélite transverse (voir rubrique 4.4), épisodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4), crise convulsive		
Affections oculaires			Uvéite, sclérite			
Affections cardiaques			Aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4)	Insuffisance cardiaque congestive <i>de novo</i> (voir rubrique 4.4)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumonie et la fibrose pulmonaire)*		
Affections gastro-intestinales			Maladie intestinale inflammatoire			
Affections hépatobiliaires			Elévation des enzymes hépatiques*	Hépatite auto-immune*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruption cutanée	Angioedème, psoriasis (y compris première atteinte ou aggravation)	Syndrome de Stevens-Johnson, Vasculite cutanée	Nécrolyse épidermique toxique	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			et atteinte pustuleuse, principalement palmo-plantaire), urticaire, éruption psoriasiforme	(incluant la vascularite d'hypersensibilité), érythème polymorphe, réactions lichénoïdes		
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux cutané subaigu, syndrome de type lupus		
Affections du rein et des voies urinaires						Glomérulonéphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses, érythème, démangeaisons, douleur, gonflement) *	Fièvre				

*Voir : « Description de certains effets indésirables », ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

L'apparition de cent vingt-neuf nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, incluant 231 patients traités par Enbrel associé au méthotrexate dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée. Au total, 2 tumeurs malignes ont été rapportées au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Au cours des études cliniques conduites pendant plus de 2 ans chez 351 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 6 tumeurs malignes ont été rapportées chez des patients traités par Enbrel. Dans un groupe de 2711 patients atteints de psoriasis en plaques et traités par Enbrel sur une durée maximale de 2,5 ans dans les études en double-aveugle et en ouvert, 30 tumeurs malignes et 43 cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés.

Dans un groupe de 7416 patients traités par Enbrel au cours des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis, 18 lymphomes ont été rapportés.

Divers cas de tumeurs malignes (incluant cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été également rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection

L'incidence des réactions au site de l'injection était significativement plus élevée chez les patients atteints d'affections rhumatismales traités par Enbrel comparativement au placebo (36 % vs 9 %). Les réactions au site d'injection sont survenues généralement au cours du premier mois de traitement. Leur durée moyenne était d'environ 3 à 5 jours. La majorité des réactions au site d'injection dans les

groupes traités par Enbrel n'a nécessité aucun traitement. La majorité des patients ayant reçu un traitement ont reçu des préparations topiques telles que des corticoïdes, ou des antihistaminiques oraux. Par ailleurs, certains patients ont développé des réactions « de rappel » caractérisées par l'apparition d'une réaction cutanée au site d'injection le plus récent accompagnée de réactions cutanées aux sites d'injections précédents. Ces réactions étaient généralement transitoires et ne sont pas réapparues lors de la poursuite du traitement.

Au cours des essais contrôlés chez les patients atteints de psoriasis en plaques, environ 13,6 % des patients traités par Enbrel ont développé des réactions au site d'injection par rapport à 3,4 % des patients sous placebo au cours des 12 premières semaines de traitement.

Infections graves

Au cours des essais contre placebo, aucune augmentation de l'incidence des infections graves (fatales, mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une administration intraveineuse d'antibiotiques) n'a été observée. Des infections graves sont survenues chez 6,3 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel jusqu'à 48 mois. Ces infections incluaient abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, zona, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection des voies urinaires, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par le méthotrexate en monothérapie, soit par Enbrel associé au méthotrexate, les taux d'infections graves étaient similaires parmi les groupes de traitement. Cependant, il ne peut être exclu que l'association d'Enbrel au méthotrexate puisse être associée à une augmentation du taux d'infections.

Il n'y a pas eu de différence dans les taux d'infection parmi les patients traités avec Enbrel et ceux sous placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contrôlés contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient cellulite, gastro-entérite, pneumonie, cholécystite, ostéomyélite, gastrite, appendicite, fasciite à streptocoque, myosite, choc septique, diverticulite et abcès. Au cours des essais en double aveugle et en ouvert dans le rhumatisme psoriasique, il a été rapporté un cas d'infection grave (pneumonie).

Des infections graves ou fatales ont été rapportées lors de l'utilisation d'Enbrel ; les agents pathogènes identifiés sont des bactéries, des mycobactéries (y compris le bacille de la tuberculose), des virus et des champignons. Certaines sont apparues quelques semaines après le début du traitement par Enbrel chez des patients ayant des affections sous-jacentes (par exemple diabète, insuffisance cardiaque congestive, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement par Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel notamment des infections fongiques invasives, parasitaires (dont celles à protozoaires), virales (dont zona), bactériennes (dont *Listeria* et *Legionella*), et mycobactériennes atypiques. Selon des données combinées des essais cliniques, l'incidence globale des infections opportunistes a été de 0,09 % chez les 15 402 sujets ayant reçu Enbrel. Le taux d'événements rapportés à l'exposition était de 0,06 événement pour 100 patient-années. Environ la moitié des cas d'infections opportunistes rapportés dans le monde après commercialisation étaient des infections fongiques invasives. Les infections fongiques invasives les plus fréquemment rapportées concernaient *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, et *Histoplasma*. Plus de la moitié des décès liés à des infections opportunistes était due à des infections fongiques invasives. La majorité des cas de décès concernait des patients atteints de pneumonie à *Pneumocystis*, d'infection fongique systémique non spécifiée, ou d'aspergillose (voir rubrique 4.4).

Auto-anticorps

Des analyses sanguines à la recherche d'auto-anticorps ont été réalisées à différents moments chez les patients adultes. Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels le taux d'anticorps anti-nucléaires (AAN) a été mesuré, le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux AAN

positifs ($\geq 1:40$) était plus élevé chez les patients traités par Enbrel (11 %) que chez les patients sous placebo (5 %). Le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps anti-ADN double brin positifs était aussi plus élevé par dosage radio-immunologique (15 % des patients traités par Enbrel contre 4 % des patients sous placebo) et par recherche sur *Crithidia lucilliae* (3 % des patients traités par Enbrel contre 0 % des patients sous placebo). La proportion de patients traités par Enbrel ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire par rapport aux patients sous placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

De rares cas de patients (y compris ceux ayant un facteur rhumatoïde positif), ayant développé d'autres auto-anticorps associés à un syndrome lupique ou à des éruptions compatibles sur le plan clinique et après biopsie, avec un lupus cutané subaigu ou un lupus discoïde, ont été rapportés.

Pancytopénie et anémie aplasique

Après commercialisation, des cas de pancytopénie et d'anémie aplasique ont été rapportés, dont certains d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Pneumopathie interstitielle diffuse

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,06 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse a été de 0,47 % (peu fréquent). Après commercialisation, des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains d'issue fatale.

Traitement concomitant avec l'anakinra

Dans les études où les patients adultes ont reçu un traitement concomitant par Enbrel et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à Enbrel en monothérapie et 2 % des patients (3/139) ont développé une neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 1\ 000/\text{mm}^3$). Tandis qu'il présentait une neutropénie, un patient a développé une cellulite qui a guéri après hospitalisation (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Elévation des enzymes hépatiques

Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,54 % (peu fréquent). Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques a été de 4,18 % (fréquent).

Hépatite auto-immune

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,02 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune a été de 0,24 % (peu fréquent).

Population pédiatrique

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

En général, les événements indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont été similaires en fréquence et en nature à ceux observés chez les patients adultes. Les différences par rapport aux adultes et les autres particularités sont décrites dans les paragraphes suivants.

Les types d'infections rapportés dans les essais cliniques chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 2 à 18 ans étaient généralement légers à modérés et similaires aux types d'infections communément observés dans les populations pédiatriques ambulatoires. Les événements indésirables sévères rapportés ont été des varicelles avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle (voir également rubrique 4.4), appendicite, gastro-entérite, dépression / trouble de la personnalité, ulcère cutané, œsophagite / gastrite, choc septique à streptocoque du groupe A, diabète de type I et infection d'une plaie post-opératoire et du tissu mou.

Dans une étude chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 4 à 17 ans, 43 des 69 enfants (62 %) ont présenté une infection en recevant Enbrel pendant les 3 mois de l'étude (partie 1 en ouvert) et la fréquence ainsi que la sévérité des infections étaient similaires chez les 58 patients ayant poursuivi l'étude d'extension en ouvert pendant 12 mois. Les types et la proportion des événements indésirables chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques d'Enbrel chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et étaient en majorité d'intensité légère. Plusieurs événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les 69 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant reçu Enbrel pendant 3 mois par rapport aux 349 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il s'agissait de céphalées (19 % des patients, 1,7 événement par patient-année), nausées (9 %, 1,0 événement par patient-année), douleurs abdominales (19 %, 0,74 événement par patient-année), et vomissements (13 %, 0,74 événement par patient-année).

Quatre cas de syndrome d'activation macrophagique ont été rapportés au cours des essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique.

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

Au cours d'une étude sur 48 semaines réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans et atteints de psoriasis en plaques pédiatrique, les événements indésirables rapportés ont été similaires à ceux observés dans les études antérieures réalisées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucune dose limite toxique n'a été observée durant les essais cliniques menés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose de charge intraveineuse de 32 mg/m², suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m² administrées deux fois par semaine. Un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde s'est auto-administré par erreur 62 mg d'Enbrel par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 3 semaines sans présenter d'effets indésirables. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécessaire des Tumeurs alpha (TNF α), Code ATC : L04AB01

Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. Des taux élevés de TNF sont également retrouvés dans les membranes

synoviales et les plaques de psoriasis des patients atteints de rhumatisme psoriasique, et dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Dans le psoriasis en plaques, l'infiltration par les cellules inflammatoires, y compris les cellules T, conduit à une augmentation des taux de TNF dans les lésions psoriasiques, comparativement aux taux observés au niveau des zones non atteintes de la peau. L'etanercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface inhibant ainsi l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine sont des cytokines pro-inflammatoires qui lient deux récepteurs distincts à la surface des cellules : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55-kilodaltons (p55) et de 75-kilodaltons (p75). Ces deux TNFR existent naturellement sous des formes membranaires et solubles. On pense que les TNFR solubles régulent l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine existent principalement sous forme d'homotrimères, leur activité biologique étant dépendante de la réticulation des TNFR à la surface des cellules. Les récepteurs dimères solubles tels qu'etanercept présentent une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères et sont des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires. En outre, l'utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

Mécanisme d'action

La majorité des atteintes articulaires de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante, et des atteintes cutanées du psoriasis en plaques est médiée par des molécules pro-inflammatoires qui appartiennent à un réseau contrôlé par le TNF. Le mécanisme d'action supposé d'etanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNFR de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. Etanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

Efficacité et sécurité cliniques

Cette rubrique présente les données issues de quatre études contrôlées randomisées chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, d'une étude chez l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique, d'une étude chez l'adulte atteint de spondylarthrite ankylosante, de deux études chez l'adulte atteint de spondyloarthrite axiale non radiographique, de quatre études chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques, de trois études dans l'arthrite juvénile idiopathique, et d'une étude chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, présentant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond antirhumatismaux (DMARD). Des doses de 10 mg ou 25 mg d'Enbrel ou du placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Les résultats de cet essai contrôlé ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, à l'aide des critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR).

Les réponses ACR 20 et ACR 50 étaient supérieures chez les patients traités par Enbrel par rapport au placebo à 3 et 6 mois (ACR 20 : Enbrel 62 % et 59 %, placebo 23 % et 11 % à 3 et 6 mois respectivement ; ACR 50 : Enbrel 41 % et 40 %, placebo 8 % et 5 % à 3 et 6 mois respectivement ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps d'évaluation pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

Environ 15 % des sujets recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5 % des sujets du bras placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été

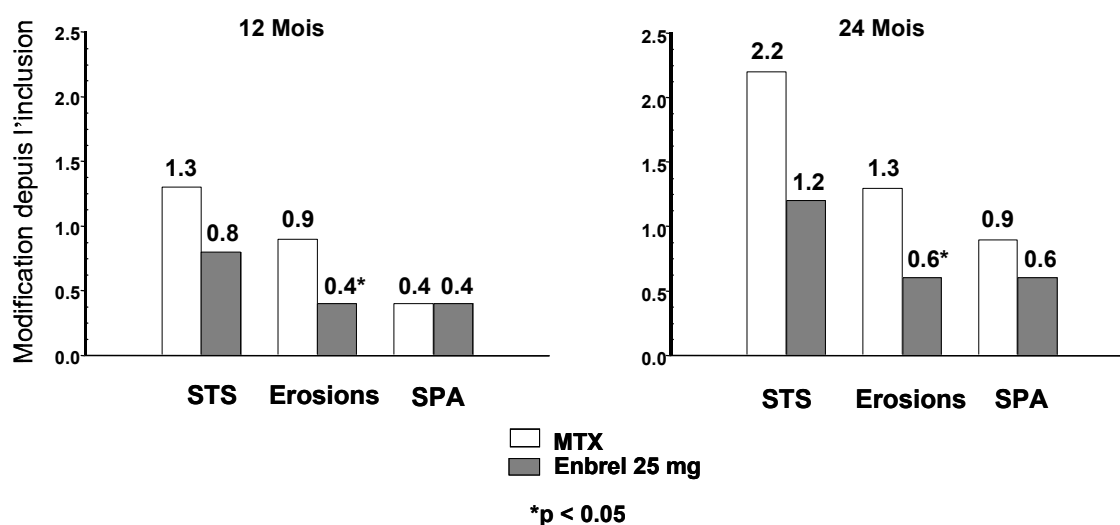
quasiment toujours obtenues dans les 3 mois. Une réponse dose-dépendante a été observée ; les résultats avec 10 mg étaient intermédiaires entre le placebo et 25 mg. Enbrel était significativement supérieur au placebo sur tous les items des critères ACR, ainsi que sur les autres mesures d'activité de la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la raideur matinale. L'échelle HAQ (Health Assessment Questionnaire), incluant le handicap, l'activité, l'état mental, l'état général, l'état des fonctions articulaires, a été évaluée tous les 3 mois pendant l'essai. Tous les sous-domaines de l'échelle HAQ ont été améliorés chez les patients traités par Enbrel par rapport aux témoins à 3 et 6 mois.

Après l'arrêt d'Enbrel, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. Selon les résultats des études en ouvert, la reprise du traitement par Enbrel après des arrêts allant jusqu'à 24 mois, a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant Enbrel sans interruption de traitement. Des réponses stables et durables ont été observées chez des patients recevant Enbrel sans interruption jusqu'à 10 ans dans les essais thérapeutiques d'extension en ouvert.

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate au cours d'une étude randomisée, contrôlée contre comparateur actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère d'évaluation principal, chez 632 patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde active (de durée < 3 ans) qui n'avaient jamais reçu de traitement par méthotrexate. Des doses de 10 mg ou de 25 mg d'Enbrel ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine jusqu'à 24 mois. Les doses de méthotrexate ont été augmentées de 7,5 mg/semaine à 20 mg/semaine maximum au cours des 8 premières semaines de l'essai et maintenues jusqu'à 24 mois. Avec Enbrel 25 mg l'amélioration clinique, y compris le délai d'action sous 2 semaines, a été similaire à celle observée lors des essais précédents, et s'est maintenue jusqu'à 24 mois. A l'inclusion, les patients avaient un degré d'invalidité modéré, avec des scores moyens de HAQ de 1,4 à 1,5. Le traitement par Enbrel à 25 mg a entraîné une amélioration importante à 12 mois, avec environ 44 % de patients obtenant un score de HAQ normal (moins de 0,5). Ce bénéfice a été maintenu la deuxième année de cette étude.

Dans cette étude, les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiographiquement et exprimés en modification du Score Total de Sharp (STS) et de ses composants; le score d'érosion et le Score de Pincement Articulaire (SPA). Les radiographies des mains/poignets et pieds ont été lues à l'inclusion puis à 6, 12 et 24 mois. La dose de 10 mg d'Enbrel a eu constamment moins d'effet sur les dommages structuraux que la dose de 25 mg. Enbrel à 25 mg a été significativement supérieur au méthotrexate pour les scores d'érosion, à la fois à 12 et 24 mois. Les différences entre le groupe méthotrexate et le groupe Enbrel à 25 mg pour le STS et le SPA n'étaient pas statistiquement significatives. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

**PROGRESSION RADIOGRAPHIQUE : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE
CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE D'ANCIENNETÉ
< À 3 ANS**



Dans une autre étude contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, randomisée, l'efficacité clinique, la sécurité, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel en monothérapie (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate en monothérapie (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane de 20 mg) ou Enbrel associé au méthotrexate débutés simultanément, ont été comparées chez 682 patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (médiane 5 ans) et qui avaient eu une réponse insuffisante à au moins 1 traitement de fond antirhumatismal (DMARD) autre que le méthotrexate.

Les patients traités par Enbrel associé au méthotrexate avaient des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ainsi qu'une amélioration des scores DAS et HAQ significativement plus élevées à la fois à 24 et 52 semaines, comparativement aux patients de chacun des groupes en monothérapie (résultats présentés dans le tableau ci-dessous). Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

**RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs
MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS
AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS A 20 ANS**

Critère d'évaluation	Méthotrexate	Enbrel	Enbrel + Méthotrexate
	(n = 228)	(n = 223)	(n = 231)
Réponses ACR^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,φ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,φ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,φ
DAS			
Score à l'inclusion ^b	5,5	5,7	5,5
Score semaine 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,φ
Rémission ^c	14 %	18 %	37 % †,φ
HAQ			
Inclusion	1,7	1,7	1,8
Semaine 52	1,1	1,0	0,8 †,φ

a : les patients qui n'avaient pas terminé les 12 mois de l'étude ont été considérés comme non-répondeurs

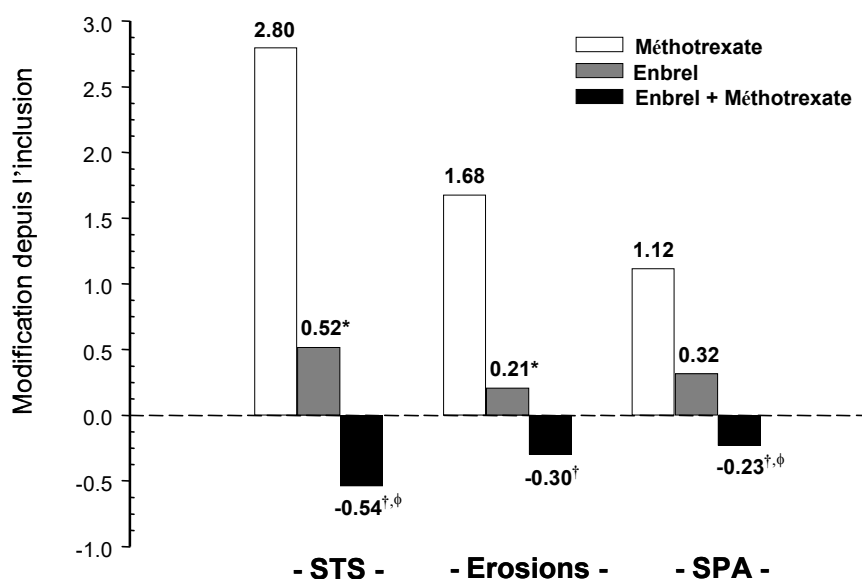
b : les valeurs du Disease Activity Score (DAS) sont des moyennes.

c : la rémission est définie par un DAS < 1,6

Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : † = p < 0,05 pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et $\phi = p < 0,05$ pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

L'évolution radiographique à 12 mois était significativement moins importante dans le groupe Enbrel que dans le groupe méthotrexate, alors que l'association était significativement meilleure que chacune des monothérapies pour ralentir l'évolution radiographique (voir figure ci-dessous).

EVOLUTION RADIOGRAPHIQUE: COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS (RÉSULTATS À 12 MOIS)



Valeur du p lors des comparaisons appariées : * = $p < 0,05$ pour les comparaisons d'Enbrel vs méthotrexate, † = $p < 0,05$ pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et $\phi = p < 0,05$ pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

Dans une analyse où tous les patients sortis prématurément de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS $\leq 0,5$) à 24 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel associé au méthotrexate, comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie (respectivement 62 %, 50 % et 36 % ; $p < 0,05$). La différence entre Enbrel en monothérapie et le méthotrexate en monothérapie a également été significative ($p < 0,05$). Parmi les patients ayant terminé la totalité des 24 mois de traitement dans l'étude, les taux de patients sans aggravation étaient respectivement de 78 %, 70 % et 61 %.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg par voie SC) administrée une fois par semaine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo chez 420 patients atteints de PR active. Dans cette étude, 53 patients ont reçu du placebo, 214 patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine et 153 patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine. Les profils d'efficacité et de sécurité des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la semaine 8 sur les signes et symptômes de la PR ; à la semaine 16, la comparabilité (non-infériorité) entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée.

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, chez 205 patients atteints de rhumatisme psoriasique. Les patients étaient âgés de 18 à 70 ans et souffraient d'un rhumatisme psoriasique actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses) dans au moins l'une de ces formes : (1) atteinte interphalangienne distale (AID) ; (2) polyarthrite (absence de nodules rhumatoïdes et présence de psoriasis) ; (3) arthropathie

destructrice ; (4) rhumatisme psoriasique asymétrique ; ou (5) ankylose vertébrale de type inflammatoire. Les patients avaient également des plaques de psoriasis constituant une lésion dont le diamètre devait être ≥ 2 cm. Les patients étaient préalablement traités avec des AINS (86 %), des DMARD (80 %), et des corticoïdes (24 %). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient poursuivre le méthotrexate à une dose constante ≤ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (d'après les études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo étaient administrées par voie SC deux fois par semaine pendant 6 mois. A la fin de l'étude en double aveugle, les patients pouvaient entrer dans une étude d'extension en ouvert à long terme pour une durée totale allant jusqu'à 2 ans.

Les réponses cliniques ont été exprimées en pourcentages de patients atteignant une réponse ACR 20, 50 et 70 et en pourcentages d'amélioration du Critère de Réponse du Rhumatisme Psoriasique (PsARC). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

**REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE RHUMATISME
PSORIASIQUE DANS L'ESSAI CONTROLE CONTRE PLACEBO**

Réponse du rhumatisme psoriasique	Pourcentage de patients	
	Placebo (n = 104)	Enbrel ^a (n = 101)
ACR 20		
Mois 3	15	59 ^b
Mois 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mois 3	4	38 ^b
Mois 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mois 3	0	11 ^b
Mois 6	1	9 ^c
PsARC		
Mois 3	31	72 ^b
Mois 6	23	70 ^b

a : Enbrel 25 mg SC deux fois par semaine

b : $p < 0,001$, Enbrel vs placebo

c : $p < 0,01$, Enbrel vs placebo

Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles dès la première visite (à 4 semaines) et se maintenaient pendant les 6 mois de traitement. Enbrel a été significativement meilleur que le placebo sur tous les paramètres évaluant l'activité de la maladie ($p < 0,001$), et les réponses étaient similaires avec et sans traitement concomitant par le méthotrexate. La qualité de vie des patients atteints de rhumatisme psoriasique a été évaluée à plusieurs moments à l'aide de l'indice de handicap du questionnaire HAQ. L'indice de handicap était significativement amélioré à tous les temps d'évaluation chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$).

Les modifications radiographiques ont été évaluées dans l'étude sur le rhumatisme psoriasique. Des radiographies des mains et des poignets ont été réalisées à l'inclusion et aux mois 6, 12 et 24. Le STS modifié à 12 mois est présenté dans le tableau ci-dessous. Dans une analyse où tous les patients sortis de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS $\leq 0,5$) à 12 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo (respectivement 73 % vs 47 %, $p \leq 0,001$). L'effet d'Enbrel sur l'aggravation radiographique était maintenu chez les patients qui poursuivaient le traitement au cours de la deuxième année. Le ralentissement des dommages structuraux articulaires périphériques était observé chez des patients ayant une atteinte polyarticulaire symétrique.

**EVOLUTION annualisee MOYENNE (ET) DU Score Total DE Sharp DEPUIS
L'INCLUSION**

	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Temps Mois 12	1,00 (0,29)	- 0,03 (0,09) ^a

ET = erreur type.

a. p = 0,0001.

Les capacités fonctionnelles ont été améliorées avec le traitement par Enbrel pendant la période en double aveugle, et ce bénéfice a été maintenu au cours de l'exposition à long terme jusqu'à 2 ans.

Dans la forme axiale du rhumatisme psoriasique, proche de la spondylarthrite ankylosante, et dans la forme mutilante, les preuves d'efficacité d'Enbrel sont insuffisantes en raison du nombre trop faible de patients étudiés.

Aucune étude n'a été effectuée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique avec le schéma posologique de 50 mg une fois par semaine. Les preuves de l'efficacité du schéma posologique d'une fois par semaine dans cette population de patients reposent sur des données provenant d'une étude chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante

L'efficacité d'Enbrel dans la spondylarthrite ankylosante a été évaluée dans 3 études randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Au total 401 patients ont été recrutés dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a recruté des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (EVA) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores EVA ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs EVA pour la dorsalgie nocturne et la dorsalgie totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des DMARD, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses stables. Les patients présentant une ankylose complète de la colonne vertébrale n'ont pas été inclus dans l'étude. Des doses de 25 mg d'Enbrel (déterminées lors des études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois chez 138 patients.

Le critère principal d'efficacité (ASAS 20) consistait en une amélioration ≥ 20 % d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis : évaluations globales par le patient, dorsalgie, BASFI, et inflammation) et en l'absence d'aggravation du domaine restant. Les réponses ASAS 50 et ASAS 70 consistaient en des améliorations respectives de 50 % et 70 % sur les mêmes critères.

Par rapport au placebo, le traitement par Enbrel a démontré des améliorations significatives des réponses ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 dès la deuxième semaine après l'initiation du traitement.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE AU COURS D'UN ESSAI CONTRÔLÉ CONTRE PLACEBO		
	Pourcentage de Patients	
Réponse de la Spondylarthrite Ankylosante	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 semaines	22	46 ^a
3 mois	27	60 ^a
6 mois	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semaines	7	24 ^a
3 mois	13	45 ^a
6 mois	10	42 ^a
ASAS 70		
2 semaines	2	12 ^b
3 mois	7	29 ^b
6 mois	5	28 ^b
a : p < 0,001, Enbrel vs placebo		
b : p = 0,002, Enbrel vs Placebo		

Parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques sont apparues dès la première visite (2 semaines) et se sont maintenues au cours des 6 mois de traitement. Les réponses étaient similaires chez les patients qui, à l'inclusion recevaient ou non des traitements concomitants.

Des résultats similaires ont été obtenus au cours des 2 essais d'effectifs moins importants réalisés dans la spondylarthrite ankylosante.

Dans une quatrième étude, la sécurité et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections SC de 25 mg) administré une fois par semaine versus Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo menée chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de sécurité et d'efficacité des schémas posologiques de 50 mg une fois par semaine et de 25 mg deux fois par semaine ont été similaires.

Patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique

Étude 1

L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée au cours d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines en double aveugle. L'étude a évalué 215 patients adultes (population en intention de traiter modifiée) atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme répondant aux critères de classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères New York modifiés pour la SA. Les patients devaient également présenter une réponse inadéquate ou une intolérance à deux AINS ou plus. Au cours de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine ou un placebo pendant 12 semaines. Le critère principal d'efficacité (ASAS 40) consistait en une amélioration de 40 % d'au moins trois des quatre domaines ASAS sans aggravation du domaine restant. La période de traitement en double aveugle était suivie d'une période de traitement en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine pendant une durée complémentaire pouvant aller jusqu'à 92 semaines. Des IRM de l'articulation sacro-iliaque et de la colonne vertébrale ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Par rapport au placebo, le traitement par Enbrel a montré une amélioration statistiquement significative des réponses ASAS 40, ASAS 20 et ASAS 5/6. Une amélioration significative de la

rémission partielle ASAS et de la réponse BASDAI 50 a également été observée. Les résultats obtenus à la semaine 12 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Réponse d'efficacité d'Enbrel contre placebo dans l'étude sur la SpA axiale : pourcentage de patients ayant atteint les critères d'évaluation

Réponses cliniques en double aveugle à la semaine 12	Placebo N = 106 à 109*	Enbrel N = 103 à 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Rémission partielle ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Des données complètes n'ont pas pu être obtenues pour chaque critère d'évaluation chez tous les patients

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

*** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a : $p < 0,001$, b : $< 0,01$ et c : $< 0,05$ respectivement entre Enbrel et le placebo

A la semaine 12, une amélioration statistiquement significative du score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pour l'articulation sacro-iliaque (ASI) mesurée par IRM a été observée chez les patients recevant Enbrel. La variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale était de 3,8 pour les patients traités par Enbrel (n = 95) contre 0,8 pour les patients ayant reçu le placebo (n = 105) ($p < 0,001$). A la semaine 104, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du score SPARCC mesuré par IRM pour tous les patients traités par Enbrel était de 4,64 pour l'ASI (n=153) et de 1,40 pour la colonne vertébrale (n=154).

Par rapport au placebo, Enbrel a permis une amélioration significativement plus importante de la plupart des évaluations de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie liées à la santé entre l'inclusion et la semaine 12, y compris le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), le score sur l'état de santé général EuroQol 5D et la composante physique du score SF-36.

Chez les patients atteints de SpA axiale NR traités par Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles au moment de la première visite (2 semaines) et ont été maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique liées à la santé ont été également maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les données de ces 2 années n'ont pas révélé de nouveaux signaux de sécurité. À la semaine 104, 8 sujets ont progressé vers un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

Étude 2

Cette étude sur 3 périodes, multicentrique, en ouvert, de phase IV, a permis d'évaluer l'arrêt et la reprise du traitement par Enbrel chez des patients atteints de SpA axiale NR active ayant obtenu une réponse adéquate (maladie inactive définie par un score d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante [ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score] protéine C réactive [CRP] inférieur à 1,3) après 24 semaines de traitement.

209 patients adultes atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme des patients répondant aux critères de classification de la Société internationale de spondylarthrite (ASAS) de la spondyloarthrite axiale (mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA), présentant des résultats positifs à l'IRM (inflammation active à l'IRM suggérant fortement une sacro-iliite associée à une SpA) et/ou une CRP-hs positive (définie comme une protéine C réactive ultrasensible [CRP-hs] > 3 mg/l) et des symptômes actifs définis par un ASDAS-CRP supérieur ou égal à 2,1 lors de la visite de sélection, ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine en ouvert ainsi qu'un traitement de fond par AINS à dose stable, à dose anti-inflammatoire optimale tolérée pendant 24 semaines durant la Période 1. Les patients devaient également présenter une réponse inadéquate ou une intolérance à deux AINS ou plus. À la semaine 24, 119 (57 %) patients ont atteint le stade de maladie inactive et sont entrés dans la phase d'arrêt de traitement de 40 semaines de la Période 2, au

cours de laquelle les sujets ont arrêté le traitement par etanercept, tout en conservant l'AINS en traitement de fond. La principale mesure de l'efficacité était la survenue d'une poussée (définie par un ASDAS-vitesse de sédimentation (VS) supérieur ou égal à 2,1) dans les 40 semaines suivant l'arrêt d'Enbrel. Les patients qui ont présenté des poussées ont été retraités avec Enbrel à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines (Période 3).

Au cours de la Période 2, la proportion de patients ayant présenté ≥ 1 poussée est passée de 22 % (25/112) à la semaine 4 à 67 % (77/115) à la semaine 40. Dans l'ensemble, 75 % (86/115) des patients ont présenté une poussée à différents moments au cours des 40 semaines suivant l'arrêt d'Enbrel.

L'objectif secondaire principal de l'Étude 2 était le délai d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'Enbrel ainsi que le délai d'apparition d'une poussée chez les patients de l'Étude 1 ayant satisfait aux critères d'éligibilité de la phase d'arrêt de l'Étude 2 et ayant poursuivi le traitement par Enbrel.

Le délai médian d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'Enbrel était de 16 semaines (IC à 95 % : 13-24 semaines). Moins de 25 % des patients de l'Étude 1 qui n'ont pas eu d'arrêt de traitement ont présenté une poussée sur l'équivalent de 40 semaines comme dans la Période 2 de l'Étude 2. Le délai d'apparition d'une poussée était significativement plus court chez les sujets ayant arrêté le traitement par Enbrel (Étude 2) que chez ceux ayant reçu un traitement continu par etanercept (Étude 1), $p < 0,0001$.

Sur les 87 patients entrés dans la Période 3 et ayant été retraités par Enbrel à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines, 62 % (54/87) ont de nouveau atteint le stade de maladie inactive, et 50 % d'entre eux l'ont atteint en 5 semaines (IC à 95 % : 4-8 semaines).

Patients adultes atteints de psoriasis en plaques

L'utilisation d'Enbrel est recommandée chez les patients définis à la rubrique 4.1. Les patients « en échec » dans la population cible sont définis comme présentant une réponse insuffisante (PASI < 50 ou PGA insatisfaisant), ou une aggravation de la maladie au cours du traitement avec au moins l'un des trois traitements systémiques majeurs disponibles utilisés à une posologie adéquate pendant une durée suffisamment longue pour évaluer la réponse au traitement.

L'efficacité d'Enbrel *versus* les autres traitements systémiques chez les patients avec un psoriasis modéré à sévère (répondeurs aux autres traitements systémiques) n'a pas été évaluée dans des études comparant directement Enbrel aux autres traitements systémiques. A la place, la sécurité et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours de quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les quatre études était la proportion de patients dans chaque groupe de traitement qui atteignait le PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75 % du score Psoriasis Area and Severity Index) à 12 semaines.

L'étude 1 était une étude de phase II chez des patients âgés d'au moins 18 ans et présentant un psoriasis en plaques actif mais cliniquement stable atteignant au moins 10 % de la surface corporelle. Cent douze (112) patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 25 mg d'Enbrel ($n = 57$) ou du placebo ($n = 55$) deux fois par semaine pendant 24 semaines.

L'étude 2 a évalué 652 patients atteints de psoriasis en plaques chronique avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un score PASI ≥ 10 au moment de la sélection. Enbrel a été administré à des doses de 25 mg une fois par semaine, 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Au cours des 12 premières semaines de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu un placebo ou l'une des trois doses d'Enbrel décrites ci-dessus. Après 12 semaines de traitement, les patients du groupe placebo ont commencé le traitement en aveugle par Enbrel (25 mg deux fois par semaine) ; les patients dans les groupes de traitement actif ont continué jusqu'à la semaine 24, à la dose à laquelle ils avaient été initialement randomisés.

L'étude 3 a évalué 583 patients et les critères d'inclusion étaient les mêmes que dans l'étude 2. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 25 mg ou de 50 mg d'Enbrel, ou un placebo, deux fois

par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine en ouvert pendant 24 semaines supplémentaires.

L'étude 4 a évalué 142 patients et les critères d'inclusion étaient similaires à ceux des études 2 et 3. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 50 mg d'Enbrel ou un placebo une fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine en ouvert pendant 12 semaines supplémentaires.

Dans l'étude 1, le groupe traité par Enbrel avait une proportion significativement plus élevée de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 12 (30 %) par rapport au groupe sous placebo (2 %) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56 % des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 par rapport à 5 % des patients sous placebo. Les résultats principaux des études 2, 3 et 4 sont présentés ci-dessous.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS DANS LES ETUDES 2,3 ET 4

Réponse (%)	----- Etude 2-----					----- Etude 3-----			----- Etude 4-----		
	Placebo n = 166 sem 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 sem 12	-----Enbrel----		Placebo n = 46 sem 12	-----Enbrel----	
		25 mg 2 fois/sem	50 mg 2 fois/sem	25 mg 2 fois/ Sem	50 mg 2 fois/ sem		50 mg 1 fois/ sem	50 mg 1 fois/ sem			
	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparé au placebo

a. Aucune comparaison statistique versus placebo n'a été faite à la semaine 24 dans les études 2 et 4 étant donné que le groupe initialement sous placebo a commencé à recevoir Enbrel 25 mg deux fois/sem ou 50 mg une fois/sem à partir de la semaine 13 jusqu'à la semaine 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes, défini par 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5.

Parmi les patients atteints de psoriasis en plaques qui recevaient Enbrel, des réponses significatives comparativement au placebo sont apparues à la première visite (2 semaines) et ont été maintenues durant les 24 semaines de traitement.

L'étude 2 comprenait également une période d'arrêt du traitement au cours de laquelle les patients qui avaient atteint une amélioration du PASI d'au moins 50 % à la semaine 24 arrêtaient le traitement. L'apparition d'un rebond (PASI ≥ 150 % de la valeur à l'inclusion) et le délai de rechute (définie par la perte d'au moins la moitié de l'amélioration obtenue entre l'inclusion et la semaine 24) ont été évalués chez les patients qui n'étaient plus sous traitement. Au cours de la période sans traitement, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparus avec un délai médian de rechute de 3 mois. Aucun effet rebond de la maladie et aucun événement indésirable grave lié au psoriasis n'ont été

observés. Il existe des données démontrant le bénéfice de la reprise du traitement par Enbrel chez les patients qui répondaient initialement au traitement.

Dans l'étude 3, la majorité des patients (77 %) qui étaient initialement randomisés à la dose de 50 mg deux fois par semaine et avaient vu leur dose d'Enbrel abaissée à 25 mg deux fois par semaine à la semaine 12 ont eu une réponse PASI 75 maintenue jusqu'à la semaine 36. Pour les patients qui recevaient 25 mg deux fois par semaine tout au long de l'étude, la réponse PASI 75 continuait de s'améliorer entre les semaines 12 et 36.

Dans l'étude 4, le groupe traité par Enbrel avait une proportion plus élevée de patients avec une réponse PASI 75 à la semaine 12 (38 %) par rapport au groupe recevant le placebo (2 %) ($p < 0,0001$). Pour les patients qui recevaient 50 mg une fois par semaine tout au long de l'étude, les réponses d'efficacité ont continué de s'améliorer avec un PASI 75 à la semaine 24 atteignant 71 %.

Dans les études à long terme (jusqu'à 34 mois) et en ouvert au cours desquelles Enbrel a été administré sans interruption, les réponses cliniques étaient maintenues et la sécurité était comparable aux études à court terme.

Une analyse des données des essais cliniques n'a révélé aucune caractéristique de la maladie à l'inclusion qui pourrait conduire les cliniciens à sélectionner le type de posologie le plus approprié (intermittent ou continu). Par conséquent, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit reposer sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps anti-Enbrel

Des anticorps anti-etanercept ont été détectés dans le sérum de certains sujets traités par etanercept. Ces anticorps ont tous été non-neutralisants et sont généralement transitoires. Il semble qu'il n'y a aucune corrélation entre le développement d'anticorps et une réponse clinique ou des événements indésirables.

Chez les sujets traités par des doses autorisées d'etanercept dans des études cliniques d'une durée maximale de 12 mois, les taux cumulés d'anticorps anti-etanercept ont été approximativement de 6 % chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde, de 7,5 % chez les sujets présentant un rhumatisme psoriasique, de 2 % chez les sujets présentant une spondylarthrite ankylosante, de 7 % chez les sujets atteints de psoriasis, de 9,7 % chez les sujets atteints de psoriasis pédiatrique, et de 4,8 % chez les sujets présentant une arthrite juvénile idiopathique.

La proportion de sujets qui ont développé des anticorps anti-etanercept dans des essais à long terme (de 3,5 ans maximum) augmente avec le temps, comme attendu. Cependant, du fait de leur nature transitoire, l'incidence des anticorps détectés lors de chaque évaluation a été habituellement inférieure à 7 % chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde et chez ceux atteints de psoriasis.

Dans une étude à long terme dans le psoriasis où des patients ont reçu une dose de 50 mg deux fois par semaine pendant 96 semaines, l'incidence des anticorps observée lors de chaque évaluation a été d'environ 9 % maximum.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours d'une étude en deux parties, de 69 enfants présentant une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire avec différentes formes de début de la maladie (polyarthrite, pauciarthrite, origine systémique). Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 4 à 17 ans avec une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire d'intensité modérée à sévère, réfractaires ou intolérants au méthotrexate. Une dose stable d'un seul anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou de prednisone ($< 0,2$ mg/kg/jour ou 10 mg maximum) a été maintenue chez les patients. Dans la première partie de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg (maximum 25 mg par injection) d'Enbrel administré par voie sous-cutanée deux fois par semaine. Dans la deuxième partie de l'étude, les patients avec une réponse clinique à 90 jours ont été

randomisés pour soit rester sous Enbrel, soit recevoir un placebo pendant quatre mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration $\geq 30\%$ d'au moins trois des six critères de base du score ACR Pedi et une aggravation $\geq 30\%$ d'au plus un de ces critères, incluant le nombre d'articulations atteintes, la limitation des mouvements, les évaluations globales par le médecin et par le patient/parent, le handicap fonctionnel et la vitesse de sédimentation (vs). La rechute clinique était définie comme une aggravation $\geq 30\%$ de trois des six critères de base du score ACR Pedi et une amélioration $\geq 30\%$ d'au plus un de ces critères ainsi qu'un minimum de deux articulations atteintes.

Dans la première partie de l'étude, 51 des 69 patients (74 %) ont bénéficié d'une réponse clinique et ont été inclus dans la deuxième partie de l'étude. Dans la deuxième partie de l'étude, 6 des 25 patients (24 %) maintenus sous Enbrel ont eu une rechute clinique en comparaison à 20 sur 26 patients (77 %) sous placebo ($p=0,007$). A partir du début de la deuxième partie de l'étude, la médiane du délai de rechute clinique a été supérieure ou égale à 116 jours pour les patients ayant reçu Enbrel et 28 jours pour les patients sous placebo. Parmi les patients ayant bénéficié d'une réponse clinique à 90 jours et ayant été inclus dans la deuxième partie de l'étude, certains des patients maintenus sous Enbrel ont continué à s'améliorer entre le troisième mois et le septième mois alors que ceux sous placebo ne se sont pas améliorés.

Dans une étude d'extension de sécurité, en ouvert, 58 patients pédiatriques de l'étude mentionnée ci-dessus (à partir de l'âge de 4 ans au moment du recrutement) ont continué à recevoir Enbrel pour une durée allant jusqu'à 10 ans. Les taux d'événements indésirables graves et d'infections graves n'ont pas augmenté avec une exposition à long terme.

La sécurité à long terme d'une monothérapie par Enbrel ($n=103$), d'Enbrel plus méthotrexate ($n=294$) ou d'une monothérapie par le méthotrexate ($n=197$) a été évaluée pendant une période maximale de 3 ans dans un registre de 594 enfants âgés de 2 à 18 ans présentant une arthrite juvénile idiopathique, parmi lesquels 39 étaient âgés de 2 à 3 ans. En général, les infections ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par etanercept comparé au méthotrexate seul (3,8 contre 2 %), et les infections associées à l'utilisation d'etanercept ont été de nature plus sévère.

Dans une autre étude en ouvert à bras unique ($n=127$), 60 patients atteints d'une oligoarthritis extensive (OE) (15 patients âgés de 2 à 4 ans, 23 patients âgés de 5 à 11 ans et 22 patients âgés de 12 à 17 ans), 38 patients atteints d'une arthrite liée à l'enthésite (âgés de 12 à 17 ans), et 29 patients atteints d'une arthrite psoriasique (âgés de 12 à 17 ans) ont été traités par Enbrel à une dose de 0,8 mg/kg (50 mg maximum par injection) administrée une fois par semaine pendant 12 semaines. Dans chaque sous-type d'AJI, la majorité des patients a répondu aux critères de l'ACR Pedi 30 et a montré une amélioration clinique des critères d'évaluation secondaires tels que le nombre d'articulations douloureuses et l'évaluation globale du médecin. Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

Sur les 127 patients de l'étude mère, 109 ont participé à l'étude d'extension en ouvert et ont fait l'objet d'un suivi pendant 8 années supplémentaires, soit une durée totale allant jusqu'à 10 ans. À la fin de l'étude d'extension, 84/109 (77 %) patients avaient terminé l'étude ; 27 (25 %) prenaient activement Enbrel, 7 (6 %) avaient arrêté le traitement en raison d'une maladie faible/inactive ; 5 (5 %) avaient repris Enbrel après un arrêt antérieur du traitement ; et 45 (41 %) avaient arrêté Enbrel (mais restaient en observation) ; 25/109 (23 %) patients ont définitivement quitté l'étude. Les améliorations de l'état clinique obtenues dans l'étude mère ont été généralement maintenues pour tous les critères d'efficacité pendant toute la période de suivi. Les patients prenant activement Enbrel ont pu entrer dans une période d'arrêt-retraitement facultative une fois au cours de l'étude d'extension, en fonction de la réponse clinique évaluée par l'investigateur. 30 patients sont entrés dans la période d'arrêt du traitement. Il a été rapporté que 17 patients avaient présenté une poussée (définie comme une aggravation $\geq 30\%$ d'au moins 3 des 6 critères de l'ACR Pedi avec une amélioration $\geq 30\%$ d'au plus 1 des 6 critères restants et un minimum de 2 articulations atteintes) ; le délai médian de poussée après l'arrêt d'Enbrel a été de 190 jours. 13 patients ont été re-traités et le délai médian de re-traitement après l'arrêt a été estimé à 274 jours. En raison du faible nombre de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans l'étude mère.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique pour évaluer les effets de la poursuite du traitement par Enbrel chez les patients non répondeurs dans un délai de 3 mois après l'initiation du traitement par Enbrel. En outre, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de la diminution de la dose recommandée d'Enbrel après une utilisation à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo réalisée chez 211 patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (défini par un score sPGA \geq 3, une surface cutanée atteinte \geq 10 %, et un PASI \geq 12). Les patients éligibles avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

Les patients ont reçu soit Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) soit le placebo une fois par semaine pendant 12 semaines. À la semaine 12, davantage de patients étaient répondeurs (exemple : PASI 75) dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo.

RESULTATS A 12 SEMAINES DANS LE PSORIASIS EN PLAQUES PEDIATRIQUE

	Enbrel 0,8 mg/kg une fois par semaine (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "blanchi" ou "quasi blanchi", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Abréviation: sPGA-évaluation globale statique par le médecin

a : p < 0,0001 comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients ont reçu Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires. Les réponses observées pendant la période en ouvert étaient similaires à celles observées pendant la période en double aveugle.

Pendant une période randomisée d'arrêt, un nombre significativement plus élevé de patients re-randomisés dans le groupe placebo a présenté une rechute (perte de la réponse au PASI 75) en comparaison aux patients re-randomisés dans le groupe Enbrel. En traitement continu, les réponses étaient maintenues jusqu'à 48 semaines.

La sécurité et l'efficacité à long terme d'Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine ont été évaluées dans une étude d'extension en ouvert chez 181 sujets pédiatriques atteints de psoriasis en plaques pendant une période maximale de 2 ans après l'étude de 48 semaines décrite ci-dessus. L'expérience à long terme avec Enbrel était généralement comparable à celle de l'étude initiale de 48 semaines et n'a révélé aucune nouvelle donnée de sécurité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations sériques d'etanercept ont été déterminées par la méthode immuno-enzymatique ELISA, qui détecte les produits de dégradation réagissant au dosage ELISA ainsi que la molécule mère.

Absorption

L'etanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutanée, atteignant une concentration maximale environ 48 heures après administration unique. La biodisponibilité absolue est de 76 %. Avec deux doses par semaine, on peut s'attendre à ce que les concentrations à l'état d'équilibre représentent environ deux fois celles que l'on mesure après administration unique. Après l'administration unique par voie sous-cutanée de 25 mg d'Enbrel, la concentration sérique maximale moyenne observée chez les volontaires sains était de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, l'aire sous la courbe étant de $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une C_{max} de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une ASC partielle de 297 mgh/l vs 316 mgh/l pour la dose de 50 mg d'Enbrel une fois par semaine ($n = 21$) vs 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine ($n = 16$) respectivement. Dans une étude en ouvert, croisée, avec administration unique de deux posologies différentes chez des volontaires sains, il a été démontré que l'administration d'une injection unique de 50 mg/ml d'etanercept était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'état d'équilibre ont été de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ et de $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ respectivement pour Enbrel 50 mg une fois par semaine ($n = 154$) et pour Enbrel 25 mg deux fois par semaine ($n = 148$).

Distribution

La courbe de concentration d'etanercept en fonction du temps est biexponentielle. Le volume de distribution central d'etanercept est de 7,6 l, alors que le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 10,4 l.

Élimination

L'etanercept est éliminé lentement par l'organisme. Sa demi-vie est longue, environ 70 heures. Sa clairance est d'environ 0,066 l/h chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soit un peu moins que celle observée chez les volontaires sains (0,11 l/h). De plus, la pharmacocinétique d'Enbrel chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques est similaire.

Il n'existe apparemment aucune différence pharmacocinétique entre les hommes et les femmes.

Linéarité

La recherche d'une proportionnalité par rapport à la dose administrée n'a pas fait l'objet d'une évaluation particulière, mais il n'existe aucun signe de saturation de la clairance dans l'intervalle des posologies proposées.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Bien que l'on détecte de la radioactivité dans les urines après l'administration d'etanercept radiomarqué à des patients et à des volontaires sains, aucune augmentation des concentrations d'etanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë. La présence d'une insuffisance rénale ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Insuffisance hépatique

Aucune augmentation des concentrations d'etanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Personnes âgées

L'analyse des concentrations sériques d'etanercept dans le cadre des études de pharmacocinétique de population a été étudiée pour mesurer l'impact du grand âge. La clairance et le volume estimés chez les patients âgés de 65 à 87 ans étaient comparables aux estimations obtenues chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

Dans un essai d'Enbrel dans l'arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire, 69 patients (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,4 mg d'Enbrel/kg deux fois par semaine pendant trois mois. Les courbes de concentration sériques étaient similaires à celles que l'on observe chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les enfants les plus jeunes (âgés de 4 ans) ont eu une clairance réduite (clairance augmentée quand elle est ajustée au poids) par rapport aux enfants plus âgés (âgés de 12 ans) et aux adultes. Une modélisation des dosages suggère que les enfants plus âgés (10 à 17 ans) auront des taux sériques proches de ceux des adultes, et que les plus jeunes enfants auront des taux notablement plus bas.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

Les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatrique (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) d'etanercept une fois par semaine jusqu'à 48 semaines. Les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre ont varié de 1,6 à 2,1 µg/ml aux semaines 12, 24 et 48. Ces concentrations moyennes chez les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatrique ont été similaires aux concentrations observées chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (traités par 0,4 mg/kg d'etanercept deux fois par semaine, jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine). Ces concentrations moyennes étaient similaires à celles observées chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par 25 mg d'etanercept deux fois par semaine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité d'Enbrel n'ont fait apparaître aucune dose limite toxique ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible. Au cours d'une batterie de tests réalisés in vitro et in vivo Enbrel a été considéré comme non génotoxique. Les études de carcinogénicité, et les évaluations standard de fertilité et de toxicité postnatales, n'ont pas pu être réalisées avec Enbrel à cause du développement d'anticorps neutralisants chez les rongeurs.

Enbrel n'a pas induit de mortalité ou de signe notable de toxicité chez la souris ou le rat à la dose de 2000 mg/kg en administration unique par voie sous-cutanée ou à la dose de 1000 mg/kg en injection unique par voie intraveineuse. Aucune dose limite toxique d'Enbrel ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible chez le singe cynomolgus n'ont été mises en évidence après administration deux fois par semaine, par voie sous-cutanée pendant 4 à 26 semaines consécutives d'une dose de 15 mg/kg. Cette dose correspond à une ASC des concentrations plasmatiques 27 fois supérieure à celle obtenue chez l'homme à la dose recommandée de 25 mg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Mannitol (E421)

Saccharose
Trométamol.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

4 ans.

La stabilité physico-chimique d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C après reconstitution. D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C, à moins que la reconstitution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (+2°C - +8°C). Ne pas congeler.

Enbrel peut être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximum de quatre semaines, non renouvelable ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être éliminé s'il n'est pas utilisé dans les quatre semaines suivant le retrait du réfrigérateur.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent (2 ml, verre de type I) avec bouchon en caoutchouc, opercule en aluminium et capuchon en plastique. Chaque coffret contient 4 flacons d'Enbrel, avec 8 tampons alcoolisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Enbrel 25 mg est reconstitué avec 1 ml d'eau pour préparations injectables avant utilisation, et administration de l'injection sous-cutanée. Enbrel ne contient aucun agent conservateur antibactérien, et les solutions préparées avec de l'eau pour préparations injectables doivent donc être administrées le plus vite possible, au plus tard dans les six heures qui suivent la reconstitution. La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle ou brun pâle, sans amas, flocons ou particules visibles. Il se peut que de la mousse reste dans le flacon – c'est normal. Enbrel ne doit pas être utilisé si toute la poudre du flacon ne s'est pas dissoute dans les 10 minutes. Si tel est le cas, recommencez l'opération avec un autre flacon.

Des instructions complètes pour la préparation et l'administration du flacon reconstitué d'Enbrel sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions d'utilisation".

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/99/126/002

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

Date de première autorisation : 3 février 2000

Date du dernier renouvellement : 26 novembre 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 25 mg poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 25 mg d'etanercept.

Etanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. Etanercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable (poudre pour injection).

La poudre est blanche. Le solvant est un liquide limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Enbrel en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).

Enbrel peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Enbrel, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Arthrite juvénile idiopathique

Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

Rhumatisme psoriasique

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'Enbrel améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale non radiographique

Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Psoriasis en plaques

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie (voir rubrique 5.1).

Psoriasis en plaques pédiatrique

Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Enbrel doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique, du psoriasis en plaques ou du psoriasis en plaques pédiatrique. La Carte Patient devra être remise aux patients traités par Enbrel.

Enbrel est disponible en dosages de 10, 25 et de 50 mg.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg administrée deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine ont été démontrées (voir rubrique 5.1).

Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique

La dose recommandée est de 25 mg d'Enbrel administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer qu'une réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou 50 mg administrée une fois par semaine. Toutefois, une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivie, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine. Le traitement par Enbrel doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Un traitement continu au-delà de 24 semaines peut être approprié pour certains patients adultes (voir rubrique 5.1). Le traitement par Enbrel doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrée deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Populations particulières

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie et l'administration sont identiques à celles de l'adulte âgé de 18 à 64 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Arthrite juvénile idiopathique

La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection), administrée deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections ou de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondeurs après 4 mois.

Le flacon dosé à 10 mg est plus approprié à l'administration aux enfants souffrant d'AJI ayant un poids inférieur à 25 kg.

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Des données limitées de sécurité provenant d'un registre de patients suggèrent cependant que le profil de sécurité chez les enfants âgés de 2 à 3 ans est similaire à celui des adultes et des enfants âgés de 4 ans et plus, à une dose de 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine (voir rubrique 5.1).

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans l'indication arthrite juvénile idiopathique.

Psoriasis en plaques pédiatrique (6 ans et plus)

La dose recommandée est de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines. Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le schéma de durée du traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine.

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques.

Mode d'administration

Enbrel est administré par injection sous-cutanée. Enbrel poudre pour solution doit être reconstitué dans 1 ml de solvant avant utilisation (voir rubrique 6.6).

Des instructions complètes pour la préparation et l'administration du flacon reconstitué d'Enbrel sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions d'utilisation".

Des instructions détaillées concernant les cas de modification involontaire de dose, y compris des doses oubliées, ou de modification du calendrier d'injection, sont fournies en rubrique 3 de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Septicémie ou risque de septicémie.

Un traitement par Enbrel ne devrait pas être initié chez les patients ayant une infection active y compris les infections chroniques ou localisées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou indiqués) dans le dossier du patient.

Infections

Les infections doivent être recherchées chez les patients avant, pendant, et après le traitement par Enbrel, en prenant en compte que la demi-vie d'élimination moyenne d'etanercept est d'environ 70 heures (entre 7 et 300 heures).

Des infections graves, septicémies, tuberculoses, et infections opportunistes, y compris des infections fongiques invasives, listérioses et légionelloses, ont été rapportées avec Enbrel (voir rubrique 4.8). Ces infections étaient dues à des bactéries, des mycobactéries, des champignons, des virus et des parasites (y compris des protozoaires). Dans certains cas, des infections fongiques particulières et d'autres infections opportunistes n'ont pas été diagnostiquées, ce qui s'est traduit par un retard d'initiation du traitement approprié et parfois par un décès. Lors de l'évaluation du risque d'infection chez un patient, son exposition à des facteurs de risque spécifiquement associés à certaines infections opportunistes (par exemple une exposition à des mycoses endémiques) doit être prise en compte.

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients traités par Enbrel développant une nouvelle infection. Le traitement par Enbrel doit être interrompu si le patient développe une infection grave. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Enbrel chez les patients atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées. Les médecins doivent prescrire Enbrel avec prudence aux patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques, ou ayant un terrain prédisposant aux infections comme un diabète sévère ou mal équilibré.

Tuberculose

Des cas de tuberculose active comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses avec localisation extra-pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel.

Avant de débiter un traitement par Enbrel, une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être effectuée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé portant sur les antécédents personnels de tuberculose ou sur d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et sur un traitement immunosuppresseur ancien et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces tests sur la Carte Patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut s'avérer faussement négatif, en particulier chez un patient

sévèrement malade ou immunodéprimé.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Enbrel ne doit pas être initié. En cas de diagnostic d'une tuberculose inactive (« latente »), un traitement antituberculeux prophylactique approprié doit être mis en œuvre avant d'initier Enbrel, et en accord avec les recommandations locales. Dans un tel cas, le rapport bénéfice/risque du traitement par Enbrel doit être soigneusement évalué.

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

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B a été rapportée chez des patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et traités par un anti-TNF, y compris Enbrel. Cela inclut les cas de réactivation de l'hépatite B chez les patients positifs pour les anticorps anti-HBc mais négatifs pour les antigènes HBs. Les patients devront faire l'objet d'un dépistage de l'infection à VHB avant d'initier un traitement par Enbrel. Si les résultats du dépistage sont positifs, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B. La prudence est de mise lors de l'administration d'Enbrel à des patients présentant des antécédents d'infection par le VHB. Chez ces patients, il faudra surveiller attentivement les signes et les symptômes d'une infection active par le VHB pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs semaines après la fin du traitement. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral associé à un anti-TNF n'est disponible. Chez les patients qui développent une infection à VHB, le traitement par Enbrel doit être interrompu et un traitement antiviral efficace associé à un traitement symptomatique approprié, doit être instauré.

Aggravation d'hépatite C

Des cas d'aggravation d'hépatite C ont été rapportés chez les patients recevant Enbrel. Enbrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'hépatite C.

Traitement concomitant avec l'anakinra

L'administration concomitante d'Enbrel et de l'anakinra a été associée à une augmentation du risque d'infections graves et de neutropénies comparativement à Enbrel administré en monothérapie. Cette association n'a pas démontré un bénéfice clinique supérieur. Par conséquent l'association d'Enbrel et de l'anakinra n'est pas recommandée (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions allergiques

Des réactions allergiques associées à l'administration d'Enbrel ont été fréquemment rapportées. Ces réactions allergiques ont inclus des cas d'angioedème et d'urticaire ; des réactions graves se sont produites. En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Enbrel doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être initié.

L'embout en caoutchouc (fermeture) de la seringue de diluant contient du latex (caoutchouc naturel sec) pouvant provoquer des réactions d'hypersensibilité lorsqu'il est manipulé par, ou lorsqu'Enbrel est administré à, des personnes présentant une sensibilité connue ou potentielle au latex.

Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris Enbrel, altèrent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire des cellules. Dans une étude portant sur 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, traités par Enbrel, il n'a pas été mis en évidence de diminution de l'hypersensibilité de type retardé, de diminution des taux d'immunoglobulines ou de modification de la numération des populations de cellules effectrices.

Deux patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont développé une varicelle avec des signes et des symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle. Les patients exposés au virus de la varicelle doivent temporairement arrêter leur traitement par Enbrel et un traitement prophylactique par immunoglobulines spécifiques doit être envisagé.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel chez des patients immunodéprimés n'ont pas été évaluées.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Tumeurs solides et troubles hématopoïétiques (à l'exclusion des cancers cutanés)

Divers cas de tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.8).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, plus de cas de lymphomes ont été observés parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients témoins. Cependant, la survenue était rare et la période de suivi des patients sous placebo était plus courte que celle des patients ayant reçu un traitement par anti-TNF. Après commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde quand la maladie est ancienne, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'estimation du risque.

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d'autres tumeurs malignes solides ou hématopoïétiques chez les patients traités par anti-TNF ne peut être écartée. La prudence est de mise lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par anti-TNF incluant Enbrel (initiation du traitement ≤ 18 ans). Environ la moitié des cas était des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Cancers cutanés

Des cas de cancers cutanés mélanomateux et non mélanomateux (CCNM) ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF dont Enbrel. Des cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été rarement rapportés après commercialisation chez des patients traités par Enbrel. Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, particulièrement ceux qui présentent des facteurs de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques contrôlés, un plus grand nombre de cas de CCNM a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport aux patients témoins, particulièrement chez les patients atteints de psoriasis.

Vaccinations

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients traités par Enbrel. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités par Enbrel. Dans une étude clinique randomisée, contrôlée contre placebo en double aveugle, menée chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, 184 patients ont également reçu un vaccin pneumococcique polysaccharidique multivalent à la semaine 4. Dans cette étude, la plupart des patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel étaient capables d'augmenter la réponse immunitaire des cellules B activées au vaccin pneumococcique polysaccharidique. Cependant les titres en agrégat étaient modérément bas et quelques patients avaient augmenté leurs titres d'un facteur 2 par rapport aux patients qui n'étaient pas traités par Enbrel. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Formation d'auto-anticorps

Le traitement par Enbrel est susceptible d'entraîner la formation d'anticorps auto-immuns (voir rubrique 4.8).

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopénie et de très rares cas d'anémie aplasique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Enbrel ayant des antécédents d'atteinte hématologique. Tous les patients et les parents/aidants doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleur oropharyngée, ecchymoses, saignement, pâleur) sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération de la formule sanguine, doivent être pratiqués en urgence ; si une atteinte hématologique est confirmée, le traitement par Enbrel doit être arrêté.

Troubles neurologiques

De rares cas de troubles de démyélinisation du SNC ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel (voir rubrique 4.8). De rares cas de polyneuropathies périphériques démyélinisantes ont également été rapportés (dont le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, la polyneuropathie démyélinisante et la neuropathie motrice multifocale). Bien qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé afin d'étudier le traitement par Enbrel chez des patients atteints de sclérose en plaques, des essais réalisés avec d'autres anti-TNF chez des patients atteints de sclérose en plaques ont mis en évidence une majoration de l'activité de la maladie. Il est recommandé d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque, avec une évaluation neurologique avant de prescrire Enbrel chez les patients présentant une maladie démyélinisante préexistante ou de survenue récente, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement en association

Au cours d'un essai clinique contrôlé d'une durée de deux ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas révélé de données de sécurité inattendues, et le profil de sécurité d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés en monothérapie. Des études à long terme visant à évaluer la sécurité de cette association sont actuellement en cours. La sécurité à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) n'a pas été établie.

L'utilisation d'Enbrel en association avec d'autres traitements systémiques ou la photothérapie dans le traitement du psoriasis n'a pas été étudiée.

Insuffisances rénale et hépatique

Sur la base de données de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2) aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ; l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

Insuffisance cardiaque congestive

Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel ont été rapportés après commercialisation. De rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans maladie cardiovasculaire préexistante connue ont également été rapportés. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux vastes essais cliniques évaluant l'utilisation d'Enbrel dans le traitement de l'ICC ont pris fin de façon prématurée du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données de l'un de ces essais suggèrent une tendance possible vers l'aggravation de l'ICC, chez les patients qui recevaient Enbrel.

Hépatite alcoolique

Dans une étude de phase II randomisée, contrôlée contre placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour une hépatite alcoolique modérée à sévère, Enbrel n'a pas été efficace et le taux de mortalité des patients traités par Enbrel était significativement plus élevé après 6 mois. Par conséquent, Enbrel ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hépatite alcoolique. Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant également une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener

Un essai contrôlé contre placebo, dans lequel 89 patients adultes étaient traités par Enbrel ajouté au traitement standard (incluant du cyclophosphamide ou du méthotrexate, et des glucocorticoïdes) pendant une durée médiane de 25 mois, n'a pas démontré qu'Enbrel est un traitement efficace dans la granulomatose de Wegener. L'incidence des tumeurs malignes non cutanées de différents types a été significativement plus élevée chez les patients traités par Enbrel que dans le groupe témoin. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémie chez des patients traités pour un diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés suite à l'initiation d'Enbrel chez des patients qui recevaient un traitement antidiabétique. Ces hypoglycémies ont nécessité une diminution du traitement antidiabétique chez certains de ces patients.

Populations particulières

Personnes âgées

Au cours des études de phase 3 dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, aucune différence globale en termes d'événements indésirables, d'événements indésirables graves et d'infections graves n'a été observée chez les patients âgés de 65 ans ou plus recevant Enbrel par rapport à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement de personnes âgées et une attention particulière doit être portée vis-à-vis de la survenue d'infections.

Population pédiatrique

Vaccinations

Il est recommandé que les patients pédiatriques aient si possible leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant d'initier un traitement par Enbrel (voir Vaccinations ci-dessus).

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

Traitement concomitant avec l'anakinra

Les patients adultes traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves par rapport aux patients traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par l'anakinra en monothérapie (données historiques).

En outre, au cours d'un essai contrôlé contre placebo, en double aveugle, mené chez des patients adultes recevant un traitement de fond par le méthotrexate, les patients traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves (7 %) et de neutropénies que les patients traités par Enbrel (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'association d'Enbrel et de l'anakinra n'a pas démontré de bénéfice clinique supérieur et n'est par conséquent pas recommandée.

Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent cette utilisation n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients adultes traités par des doses stables de sulfasalazine et chez lesquels Enbrel était ajouté, les patients du groupe recevant cette association ont présenté une diminution significative du nombre moyen de globules blancs, par rapport aux groupes traités par Enbrel ou la sulfasalazine en monothérapie. La signification clinique de cette interaction est inconnue. Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils envisagent un traitement en association avec la sulfasalazine.

Absence d'interactions

Au cours des essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsqu'Enbrel était administré avec des glucocorticoïdes, des salicylés (sauf la sulfasalazine), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou le méthotrexate. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations sur la vaccination.

Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée au cours des études avec le méthotrexate, la digoxine ou la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager d'utiliser une contraception appropriée pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à trois semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Des études de toxicité sur le développement réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de dommage pour le fœtus ou pour le rat nouveau-né qui serait dû à l'etanercept. Les effets de l'etanercept sur l'issue des grossesses ont été étudiés au cours de deux études de cohortes observationnelles. Un taux plus élevé des malformations congénitales majeures a été observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre (n = 370) aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (n = 164) (odds ratio ajusté de 2,4 ; IC à 95 % : 1,0-5,5). Les types de malformations congénitales majeures correspondaient à ceux les plus fréquemment rencontrés dans la population générale et aucun profil particulier d'anomalie n'a été identifié. Il n'a été observé aucune modification de la fréquence des avortements spontanés, de la mortinatalité, ou des malformations mineures. Dans le cadre d'une autre étude observationnelle du registre menée dans plusieurs pays et comparant le risque d'effets indésirables à l'issue de la grossesse chez les femmes exposées à l'etanercept au cours des 90 premiers jours de grossesse (n = 425) à celles exposées à des médicaments non biologiques (n = 3 497), il n'a été observé aucun risque accru de malformations congénitales majeures (odds ratio [OR] non ajusté de 1,22 ; IC à 95 % : 0,79-1,90 ; OR ajusté de 0,96 ; IC à 95 % : 0,58-1,60 après ajustement pour le pays, la maladie maternelle, la parité, l'âge maternel et le tabagisme au début de la grossesse). De plus, cette étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales mineures, de naissance prématurée, de mortinatalité ou d'infections au cours de la première année de vie des nourrissons nés de femmes exposées à l'etanercept pendant leur grossesse. Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

L'etanercept traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par Enbrel pendant la grossesse. Les conséquences cliniques ne sont pas connues, mais les nourrissons pourraient être exposés à un risque accru d'infection. Il n'est généralement pas recommandé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement

Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Des informations limitées issues de la littérature publiée indiquent que l'etanercept a été détecté à de faibles taux dans le lait maternel. L'utilisation de l'etanercept pendant l'allaitement pourrait être envisagée en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Bien que l'on s'attende à ce que l'exposition systémique chez un nourrisson allaité soit faible en raison de la dégradation importante de l'etanercept dans le tractus gastro-intestinal, les données disponibles concernant l'exposition systémique chez le nourrisson allaité sont limitées. Par conséquent, l'administration de vaccins vivants (par exemple, BCG) à un nourrisson allaité lorsque la mère reçoit de l'etanercept pourrait être envisagée 16 semaines après l'arrêt de l'allaitement (ou à un moment antérieur si les taux sériques d'etanercept chez le nourrisson sont indétectables).

Fertilité

Il n'existe pas de données précliniques disponibles sur la toxicité péri- et postnatale de l'etanercept, ni sur les effets de l'etanercept sur la fertilité et la fonction reproductrice générale.

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

Enbrel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaisons, rougeurs et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections des voies aériennes supérieures, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les céphalées, les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont également été rapportés avec Enbrel. Les anti-TNF, comme Enbrel, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer. Les infections graves touchent moins de 1 patient sur 100 traités par Enbrel. Les cas rapportés incluaient des infections fatales, des infections mettant en jeu le pronostic vital et des septicémies. Diverses tumeurs malignes ont également été rapportées avec l'utilisation d'Enbrel, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome).

Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopénie et de très rares cas d'anémie aplasique. Des épisodes de démyélinisation, centrale et périphérique, ont été observés, respectivement rarement et très rarement, au cours de l'utilisation d'Enbrel. De cas rares de lupus, de syndrome lupique et de vascularite ont été observés.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La liste des effets indésirables ci-dessous est issue de l'expérience des essais cliniques et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infections (y compris infection des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infection cutanée)*		Infections graves (y compris pneumonie, cellulite, arthrite bactérienne, septicémie et infection parasitaire)*	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales et à légionelle)*		Réactivation de l'hépatite B, listériose
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Cancer cutané non mélanomateux* (voir rubrique 4.4)	Mélanome malin (voir rubrique 4.4), lymphome, leucémie		Carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4), sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du			Thrombopénie, anémie,	Pancytopénie*	Anémie aplasique*	Histiocytose hémaphagique (syndrome

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
système lymphatique			leucopénie, neutropénie			d'activation macrophagique) *
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir : « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »), formation d'autoanticorps*	Vascularites (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angioedème, bronchospasme), sarcoïdose		Aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections du système nerveux	Céphalées			Episodes de démyélinisation du SNC pouvant évoquer une sclérose en plaques ou un tableau de démyélinisation localisée telle qu'une névrite optique ou une myélite transverse (voir rubrique 4.4), épisodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4), crise convulsive		
Affections oculaires			Uvéite, sclérite			
Affections cardiaques			Aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4)	Insuffisance cardiaque congestive <i>de novo</i> (voir rubrique 4.4)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumonie et la fibrose pulmonaire)*		
Affections gastro-intestinales			Maladie intestinale inflammatoire			
Affections hépatobiliaires			Elévation des enzymes hépatiques*	Hépatite auto-immune*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruption cutanée	Angioedème, psoriasis (y compris première atteinte ou aggravation et atteinte	Syndrome de Stevens-Johnson, Vascularite cutanée (incluant la vascularite d'hypersensibilité), érythème polymorphe, réactions lichénoïdes	Nécrolyse épidermique toxique	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			pustuleuse, principalement palmo-plantaire), urticaire, éruption psoriasiforme			
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux cutané subaigu, syndrome de type lupus		
Affections du rein et des voies urinaires						Glomérulonéphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses, érythème, démangeaisons, douleur, gonflement) *	Fièvre				

*Voir : « Description de certains effets indésirables », ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

L'apparition de cent vingt-neuf nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, incluant 231 patients traités par Enbrel associé au méthotrexate dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée. Au total, 2 tumeurs malignes ont été rapportées au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Au cours des études cliniques conduites pendant plus de 2 ans chez 351 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 6 tumeurs malignes ont été rapportées chez des patients traités par Enbrel. Dans un groupe de 2711 patients atteints de psoriasis en plaques et traités par Enbrel sur une durée maximale de 2,5 ans dans les études en double-aveugle et en ouvert, 30 tumeurs malignes et 43 cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés.

Dans un groupe de 7416 patients traités par Enbrel au cours des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis, 18 lymphomes ont été rapportés.

Divers cas de tumeurs malignes (incluant cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été également rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection

L'incidence des réactions au site de l'injection était significativement plus élevée chez les patients atteints d'affections rhumatismales traités par Enbrel comparativement au placebo (36 % vs 9 %). Les réactions au site d'injection sont survenues généralement au cours du premier mois de traitement. Leur durée moyenne était d'environ 3 à 5 jours. La majorité des réactions au site d'injection dans les

groupes traités par Enbrel n'a nécessité aucun traitement. La majorité des patients ayant reçu un traitement ont reçu des préparations topiques telles que des corticoïdes, ou des antihistaminiques oraux. Par ailleurs, certains patients ont développé des réactions « de rappel » caractérisées par l'apparition d'une réaction cutanée au site d'injection le plus récent accompagnée de réactions cutanées aux sites d'injections précédents. Ces réactions étaient généralement transitoires et ne sont pas réapparues lors de la poursuite du traitement.

Au cours des essais contrôlés chez les patients atteints de psoriasis en plaques, environ 13,6% des patients traités par Enbrel ont développé des réactions au site d'injection par rapport à 3,4 % des patients sous placebo au cours des 12 premières semaines de traitement.

Infections graves

Au cours des essais contre placebo, aucune augmentation de l'incidence des infections graves (fatales, mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une administration intraveineuse d'antibiotiques) n'a été observée. Des infections graves sont survenues chez 6,3 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel jusqu'à 48 mois. Ces infections incluaient abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, zona, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection des voies urinaires, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par le méthotrexate en monothérapie, soit par Enbrel associé au méthotrexate, les taux d'infections graves étaient similaires parmi les groupes de traitement. Cependant, il ne peut être exclu que l'association d'Enbrel au méthotrexate puisse être associée à une augmentation du taux d'infections.

Il n'y a pas eu de différence dans les taux d'infection parmi les patients traités avec Enbrel et ceux sous placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contrôlés contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient cellulite, gastro-entérite, pneumonie, cholécystite, ostéomyélite, gastrite, appendicite, fasciite à streptocoque, myosite, choc septique, diverticulite et abcès. Au cours des essais en double aveugle et en ouvert dans le rhumatisme psoriasique, il a été rapporté un cas d'infection grave (pneumonie).

Des infections graves ou fatales ont été rapportées lors de l'utilisation d'Enbrel ; les agents pathogènes identifiés sont des bactéries, des mycobactéries (y compris le bacille de la tuberculose), des virus et des champignons. Certaines sont apparues quelques semaines après le début du traitement par Enbrel chez des patients ayant des affections sous-jacentes (par exemple diabète, insuffisance cardiaque congestive, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement par Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel notamment des infections fongiques invasives, parasitaires (dont celles à protozoaires), virales (dont zona), bactériennes (dont *Listeria* et *Legionella*), et mycobactériennes atypiques. Selon des données combinées des essais cliniques, l'incidence globale des infections opportunistes a été de 0,09 % chez les 15 402 sujets ayant reçu Enbrel. Le taux d'événements rapportés à l'exposition était de 0,06 événement pour 100 patient-années. Environ la moitié des cas d'infections opportunistes rapportés dans le monde après commercialisation étaient des infections fongiques invasives. Les infections fongiques invasives les plus fréquemment rapportées concernaient *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, et *Histoplasma*. Plus de la moitié des décès liés à des infections opportunistes était due à des infections fongiques invasives. La majorité des cas de décès concernait des patients atteints de pneumonie à *Pneumocystis*, d'infection fongique systémique non spécifiée, ou d'aspergillose (voir rubrique 4.4).

Auto-anticorps

Des analyses sanguines à la recherche d'auto-anticorps ont été réalisées à différents moments chez les patients adultes. Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels le taux d'anticorps anti-nucléaires (AAN) a été mesuré, le pourcentage de patients ayant développé de nouveaux AAN

positifs ($\geq 1:40$) était plus élevé chez les patients sous Enbrel (11 %) que chez les patients sous placebo (5 %). Le pourcentage de patients ayant développé de nouveaux anticorps anti-ADN double brin positifs était aussi plus élevé par dosage radio-immunologique (15 % des patients traités par Enbrel contre 4 % des patients sous placebo) et par recherche sur *Crithidia lucilliae* (3 % des patients traités par Enbrel contre 0 % des patients sous placebo). La proportion de patients traités par Enbrel ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire par rapport aux patients sous placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

De rares cas de patients (y compris ceux ayant un facteur rhumatoïde positif), ayant développé d'autres auto-anticorps associés à un syndrome lupique ou à des éruptions compatibles sur le plan clinique et après biopsie, avec un lupus cutané subaigu ou un lupus discoïde ont été rapportés.

Pancytopénie et anémie aplasique

Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'anémie aplasique ont été rapportés, dont certains d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Pneumopathie interstitielle diffuse

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,06 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse a été de 0,47 % (peu fréquent). Après commercialisation, des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains d'issue fatale.

Traitement concomitant avec l'anakinra

Dans les études où les patients adultes ont reçu un traitement concomitant par Enbrel et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à Enbrel en monothérapie et 2 % des patients (3/139) ont développé une neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 1\ 000/\text{mm}^3$). Tandis qu'il présentait une neutropénie, un patient a développé une cellulite qui a guéri après hospitalisation (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Elévation des enzymes hépatiques

Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,54 % (peu fréquent). Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques a été de 4,18 % (fréquent).

Hépatite auto-immune

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,02 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune a été de 0,24 % (peu fréquent).

Population pédiatrique

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

En général, les événements indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont été similaires en fréquence et en nature à ceux observés chez les patients adultes. Les différences par rapport aux adultes et les autres particularités sont décrites dans les paragraphes suivants.

Les types d'infections rapportés dans les essais cliniques chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 2 à 18 ans étaient généralement légers à modérés et similaires aux types d'infections communément observés dans les populations pédiatriques ambulatoires. Les événements indésirables sévères rapportés ont été des varicelles avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle (voir également rubrique 4.4), appendicite, gastro-entérite, dépression / trouble de la personnalité, ulcère cutané, œsophagite / gastrite, choc septique à streptocoque du groupe A, diabète de type I et infection d'une plaie post-opératoire et du tissu mou.

Dans une étude chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 4 à 17 ans, 43 des 69 enfants (62 %) ont présenté une infection en recevant Enbrel pendant les 3 mois de l'étude (partie 1 en ouvert) et la fréquence ainsi que la sévérité des infections étaient similaires chez les 58 patients ayant poursuivi l'étude d'extension en ouvert pendant 12 mois. Les types et la proportion des événements indésirables chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques d'Enbrel chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et étaient en majorité d'intensité légère. Plusieurs événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les 69 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant reçu Enbrel pendant 3 mois par rapport aux 349 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il s'agissait de céphalées (19 % des patients, 1,7 événement par patient-année), nausées (9 %, 1,0 événement par patient-année), douleurs abdominales (19 %, 0,74 événement par patient-année), et vomissements (13 %, 0,74 événement par patient-année).

Quatre cas de syndrome d'activation macrophagique ont été rapportés au cours des essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique.

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

Au cours d'une étude sur 48 semaines réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans et atteints de psoriasis en plaques pédiatrique, les événements indésirables rapportés ont été similaires à ceux observés dans les études antérieures réalisées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucune dose limite toxique n'a été observée durant les essais cliniques menés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose de charge intraveineuse de 32 mg/m², suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m² administrées deux fois par semaine. Un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde s'est auto-administré par erreur 62 mg d'Enbrel par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 3 semaines sans présenter d'effets indésirables. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécessaire des Tumeurs alpha (TNF α), Code ATC : L04AB01

Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. Des taux élevés de TNF sont également retrouvés dans les membranes

synoviales et les plaques de psoriasis des patients atteints de rhumatisme psoriasique, et dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Dans le psoriasis en plaques, l'infiltration par les cellules inflammatoires, y compris les cellules T, conduit à une augmentation des taux de TNF dans les lésions psoriasiques, comparativement aux taux observés au niveau des zones non atteintes de la peau. L'etanercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface inhibant ainsi l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine sont des cytokines pro-inflammatoires qui lient deux récepteurs distincts à la surface des cellules : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55-kilodaltons (p55) et de 75-kilodaltons (p75). Ces deux TNFR existent naturellement sous des formes membranaires et solubles. On pense que les TNFR solubles régulent l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine existent principalement sous forme d'homotrimères, leur activité biologique étant dépendante de la réticulation des TNFR à la surface des cellules. Les récepteurs dimères solubles tels qu'etanercept présentent une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères et sont des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires. En outre, l'utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

Mécanisme d'action

La majorité des atteintes articulaires de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante, et des atteintes cutanées du psoriasis en plaques est médiée par des molécules pro-inflammatoires qui appartiennent à un réseau contrôlé par le TNF. Le mécanisme d'action supposé d'etanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNFR de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. Etanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

Efficacité et sécurité cliniques

Cette rubrique présente les données issues de quatre études contrôlées randomisées chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, d'une étude chez l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique, d'une étude chez l'adulte atteint de spondylarthrite ankylosante, de deux études chez l'adulte atteint de spondyloarthrite axiale non radiographique, de quatre études chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques, de trois études dans l'arthrite juvénile idiopathique, et d'une étude chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, présentant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond antirhumatismaux (DMARD). Des doses de 10 mg ou 25 mg d'Enbrel ou du placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Les résultats de cet essai contrôlé ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, à l'aide des critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR).

Les réponses ACR 20 et ACR 50 étaient supérieures chez les patients traités par Enbrel par rapport au placebo à 3 et 6 mois (ACR 20 : Enbrel 62 % et 59 %, placebo 23 % et 11 % à 3 et 6 mois respectivement; ACR 50 : Enbrel 41 % et 40 %, placebo 8 % et 5 % à 3 et 6 mois, respectivement ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps d'évaluation pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

Environ 15 % des sujets recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5 % des sujets du bras placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été

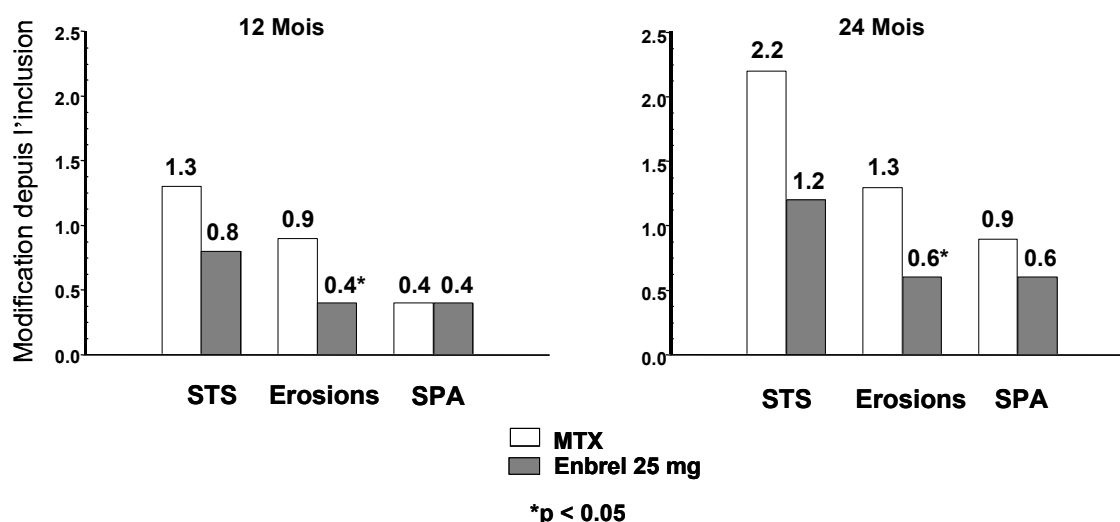
quasiment toujours obtenues dans les 3 mois. Une réponse dose-dépendante a été observée ; les résultats avec 10 mg étaient intermédiaires entre le placebo et 25 mg. Enbrel était significativement supérieur au placebo sur tous les items des critères ACR, ainsi que sur les autres mesures d'activité de la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la raideur matinale. L'échelle HAQ (Health Assessment Questionnaire), incluant le handicap, l'activité, l'état mental, l'état général, l'état des fonctions articulaires, a été évaluée tous les 3 mois pendant l'essai. Tous les sous-domaines de l'échelle HAQ ont été améliorés chez les patients traités par Enbrel par rapport aux témoins à 3 et 6 mois.

Après l'arrêt d'Enbrel, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. Selon les résultats des études en ouvert, la reprise du traitement par Enbrel après des arrêts allant jusqu'à 24 mois, a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant Enbrel sans interruption de traitement. Des réponses stables et durables ont été observées chez des patients recevant Enbrel sans interruption jusqu'à 10 ans dans les essais thérapeutiques d'extension en ouvert.

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate au cours d'une étude randomisée, contrôlée contre comparateur actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère d'évaluation principal, chez 632 patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde active (de durée < 3 ans) qui n'avaient jamais reçu de traitement par méthotrexate. Des doses de 10 mg ou de 25 mg d'Enbrel ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine jusqu'à 24 mois. Les doses de méthotrexate ont été augmentées de 7,5 mg/semaine à 20 mg/semaine maximum au cours des 8 premières semaines de l'essai et maintenues jusqu'à 24 mois. Avec Enbrel 25 mg l'amélioration clinique, y compris le délai d'action sous 2 semaines, a été similaire à celle observée lors des essais précédents, et s'est maintenue jusqu'à 24 mois. A l'inclusion, les patients avaient un degré d'invalidité modéré, avec des scores moyens de HAQ de 1,4 à 1,5. Le traitement par Enbrel à 25 mg a entraîné une amélioration importante à 12 mois, avec environ 44 % de patients obtenant un score de HAQ normal (moins de 0,5). Ce bénéfice a été maintenu la deuxième année de cette étude.

Dans cette étude, les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiographiquement et exprimés en modification du Score Total de Sharp (STS) et de ses composants; le score d'érosion et le Score de Pincement Articulaire (SPA). Les radiographies des mains/poignets et pieds ont été lues à l'inclusion puis à 6, 12 et 24 mois. La dose de 10 mg d'Enbrel a eu constamment moins d'effet sur les dommages structuraux que la dose de 25 mg. Enbrel à 25 mg a été significativement supérieur au méthotrexate pour les scores d'érosion, à la fois à 12 et 24 mois. Les différences entre le groupe méthotrexate et le groupe Enbrel à 25 mg pour le STS et le SPA n'étaient pas statistiquement significatives. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

PROGRESSION RADIOGRAPHIQUE: COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE D'ANCIENNETÉ < 3 ANS



Dans une autre étude contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, randomisée, l'efficacité clinique, la sécurité, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel en monothérapie (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate en monothérapie (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane de 20 mg) ou Enbrel associé au méthotrexate débutés simultanément, ont été comparées chez 682 patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (médiane 5 ans) et qui avaient eu une réponse insuffisante à au moins 1 traitement de fond antirhumatismal (DMARD) autre que le méthotrexate.

Les patients traités par Enbrel associé au méthotrexate avaient des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ainsi qu'une amélioration des scores DAS et HAQ significativement plus élevées à la fois à 24 et 52 semaines, comparativement aux patients de chacun des groupes en monothérapie (résultats présentés dans le tableau ci-dessous). Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS

Critère d'évaluation	Méthotrexate	Enbrel	Enbrel + Méthotrexate
	(n = 228)	(n = 223)	(n = 231)
Réponses ACR^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,φ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,φ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,φ
DAS			
Score à l'inclusion ^b	5,5	5,7	5,5
Score semaine 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,φ
Rémission ^c	14 %	18 %	37 % †,φ
HAQ			
Inclusion	1,7	1,7	1,8
Semaine 52	1,1	1,0	0,8 †,φ

RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS

Critère d'évaluation	Méthotrexate (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Méthotrexate (n = 231)
----------------------	---------------------------	---------------------	---------------------------------------

a : les patients qui n'avaient pas terminé les 12 mois de l'étude ont été considérés comme non-répondeurs

b : les valeurs du Disease Activity Score (DAS) sont des moyennes.

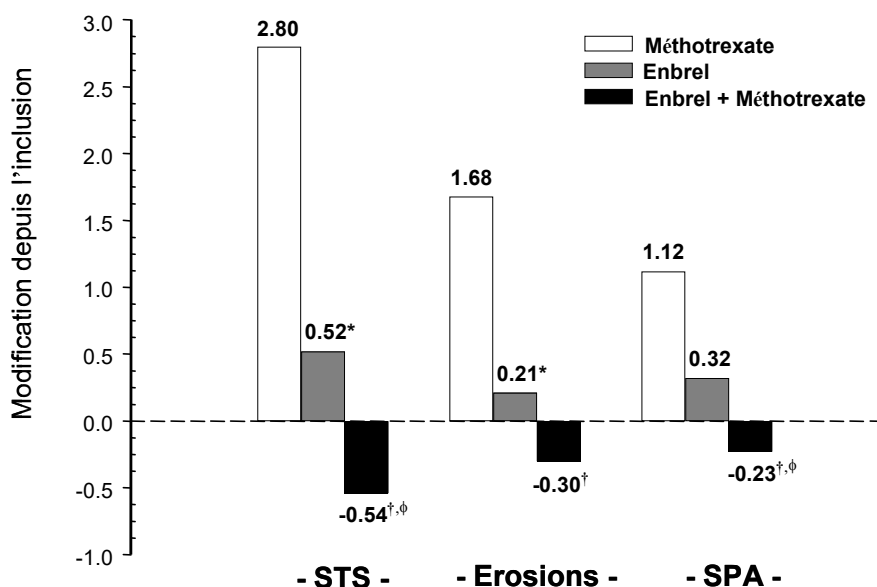
c : la rémission est définie par un DAS < 1,6

Valeurs de p lors des comparaisons appariées : † = p < 0,05 pour les comparaisons des groupes

Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et φ = p < 0,05 pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

L'évolution radiographique à 12 mois était significativement moins importante dans le groupe Enbrel que dans le groupe méthotrexate, alors que l'association était significativement meilleure que chacune des monothérapies pour ralentir l'évolution radiographique (voir figure ci-dessous).

EVOLUTION RADIOGRAPHIQUE: COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS (RÉSULTATS À 12 MOIS)



Valeurs de p lors des comparaisons appariées : * = p < 0,05 pour les comparaisons d'Enbrel vs méthotrexate, † = p < 0,05 pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et φ = p < 0,05 pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

Dans une analyse où tous les patients sortis prématurément de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS ≤ 0,5) à 24 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel associé au méthotrexate, comparativement

à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie (respectivement 62 %, 50 % et 36 % ; $p < 0,05$). La différence entre Enbrel en monothérapie et le méthotrexate en monothérapie a également été significative ($p < 0,05$). Parmi les patients ayant terminé la totalité des 24 mois de traitement dans l'étude, les taux de patients sans aggravation étaient respectivement de 78 %, 70 % et 61 %.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg par voie SC) administrée une fois par semaine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo chez 420 patients atteints de PR active. Dans cette étude, 53 patients ont reçu du placebo, 214 patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine et 153 patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine. Les profils d'efficacité et de sécurité des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la semaine 8 sur les signes et symptômes de la PR ; à la semaine 16, la comparabilité (non-infériorité) entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée.

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, chez 205 patients atteints de rhumatisme psoriasique. Les patients étaient âgés de 18 à 70 ans et souffraient d'un rhumatisme psoriasique actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses) dans au moins l'une de ces formes : (1) atteinte interphalangienne distale (AID) ; (2) polyarthrite (absence de nodules rhumatoïdes et présence de psoriasis) ; (3) arthropathie destructrice ; (4) rhumatisme psoriasique asymétrique ; ou (5) ankylose vertébrale de type inflammatoire. Les patients avaient également des plaques de psoriasis constituant une lésion dont le diamètre devait être ≥ 2 cm. Les patients étaient préalablement traités avec des AINS (86 %), des DMARD (80 %), et des corticoïdes (24 %). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient poursuivre le méthotrexate à une dose constante ≤ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (d'après les études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo étaient administrées par voie SC deux fois par semaine pendant 6 mois. A la fin de l'étude en double aveugle, les patients pouvaient entrer dans une étude d'extension en ouvert à long terme pour une durée totale allant jusqu'à 2 ans.

Les réponses cliniques ont été exprimées en pourcentages de patients atteignant une réponse ACR 20, 50 et 70 et en pourcentages d'amélioration du Critère de Réponse du Rhumatisme Psoriasique (PsARC). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE RHUMATISME PSORIASIQUE DANS L'ESSAI CONTROLE CONTRE PLACEBO

Réponse du rhumatisme psoriasique	Pourcentage de patients	
	Placebo (n = 104)	Enbrel ^a (n = 101)
ACR 20		
Mois 3	15	59 ^b
Mois 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mois 3	4	38 ^b
Mois 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mois 3	0	11 ^b
Mois 6	1	9 ^c
PsARC		
Mois 3	31	72 ^b
Mois 6	23	70 ^b

a : Enbrel 25 mg SC deux fois par semaine

b : $p < 0,001$, Enbrel vs placebo

c : $p < 0,01$, Enbrel vs placebo

Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles dès la première visite (à 4 semaines) et se maintenaient pendant les 6 mois de traitement. Enbrel a été significativement meilleur que le placebo sur tous les paramètres évaluant l'activité de la maladie ($p < 0,001$), et les réponses étaient similaires avec et sans traitement concomitant par le méthotrexate. La qualité de vie des patients atteints de rhumatisme psoriasique a été évaluée à plusieurs moments à l'aide de l'indice de handicap du questionnaire HAQ. L'indice de handicap était significativement amélioré à tous les temps d'évaluation chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$).

Les modifications radiographiques ont été évaluées dans l'étude sur le rhumatisme psoriasique. Des radiographies des mains et des poignets ont été réalisées à l'inclusion et aux mois 6, 12 et 24. Le STS modifié à 12 mois est présenté dans le tableau ci-dessous. Dans une analyse où tous les patients sortis de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS $\leq 0,5$) à 12 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo (respectivement 73 % vs 47 %, $p \leq 0,001$). L'effet d'Enbrel sur l'aggravation radiographique était maintenu chez les patients qui poursuivaient le traitement au cours de la deuxième année. Le ralentissement des dommages structuraux articulaires périphériques était observé chez des patients ayant une atteinte polyarticulaire symétrique.

**EVOLUTION annualisée MOYENNE (ET) DU Score Total DE Sharp DEPUIS
L'INCLUSION**

	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Temps Mois 12	1,00 (0,29)	- 0,03 (0,09) ^a

ET = erreur type.

a : $p = 0,0001$.

Les capacités fonctionnelles ont été améliorées avec le traitement par Enbrel pendant la période en double aveugle, et ce bénéfice a été maintenu au cours de l'exposition à long terme jusqu'à 2 ans.

Dans la forme axiale du rhumatisme psoriasique, proche de la spondylarthrite ankylosante, et dans la forme mutilante, les preuves d'efficacité d'Enbrel sont insuffisantes en raison du nombre trop faible de patients étudiés.

Aucune étude n'a été effectuée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique avec le schéma posologique de 50 mg une fois par semaine. Les preuves de l'efficacité du schéma posologique d'une fois par semaine dans cette population de patients reposent sur des données provenant d'une étude chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante

L'efficacité d'Enbrel dans la spondylarthrite ankylosante a été évaluée dans 3 études, randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Au total, 401 patients ont été recrutés dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a recruté des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (EVA) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores EVA ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs EVA pour la dorsalgie nocturne et la dorsalgie totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des DMARD, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses stables. Les patients présentant une ankylose complète de la colonne vertébrale n'ont pas été inclus dans l'étude. Des doses de 25 mg d'Enbrel (déterminées lors des études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite

rhumatoïde) ou de placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois chez 138 patients.

Le critère principal d'efficacité (ASAS 20) consistait en une amélioration $\geq 20\%$ d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis : évaluations globales par le patient, dorsalgie, BASFI, et inflammation) et en l'absence d'aggravation du domaine restant. Les réponses ASAS 50 et ASAS 70 consistaient en des améliorations respectives de 50 % et 70 % sur les mêmes critères.

Par rapport au placebo, le traitement par Enbrel a démontré des améliorations significatives des réponses ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 dès la deuxième semaine après l'initiation du traitement.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE AU COURS D' UN ESSAI CONTRÔLÉ CONTRE PLACEBO

Réponse de la Spondylarthrite Ankylosante	Pourcentage de Patients	
	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 semaines	22	46 ^a
3 mois	27	60 ^a
6 mois	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semaines	7	24 ^a
3 mois	13	45 ^a
6 mois	10	42 ^a
ASAS 70		
2 semaines	2	12 ^b
3 mois	7	29 ^b
6 mois	5	28 ^b

a : $p < 0,001$, Enbrel vs placebo

b : $p = 0,002$, Enbrel vs Placebo

Parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques sont apparues dès la première visite (2 semaines) et se sont maintenues au cours des 6 mois de traitement. Les réponses étaient similaires chez les patients qui, à l'inclusion, recevaient ou non des traitements concomitants.

Des résultats similaires ont été obtenus au cours des 2 essais d'effectifs moins importants réalisés dans la spondylarthrite ankylosante.

Dans une quatrième étude, la sécurité et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections SC de 25 mg) administré une fois par semaine *versus* Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo menée chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de sécurité et d'efficacité des schémas posologiques de 50 mg une fois par semaine et de 25 mg deux fois par semaine ont été similaires.

Patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique

Étude 1

L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée au cours d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines en double aveugle. L'étude a évalué 215 patients adultes (population en intention de traiter modifiée) atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme répondant aux critères de classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères New York modifiés pour la SA. Les patients devaient également présenter une réponse inadéquate ou une intolérance à deux AINS ou plus. Au cours de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine ou un placebo pendant 12 semaines. Le critère principal

d'efficacité (ASAS 40) consistait en une amélioration de 40 % d'au moins trois des quatre domaines ASAS sans aggravation du domaine restant. La période de traitement en double aveugle était suivie d'une période de traitement en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine pendant une durée complémentaire pouvant aller jusqu'à 92 semaines. Des IRM de l'articulation sacro-iliaque et de la colonne vertébrale ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Par rapport au placebo, le traitement par Enbrel a montré une amélioration statistiquement significative des réponses ASAS 40, ASAS 20 et ASAS 5/6. Une amélioration significative de la rémission partielle ASAS et de la réponse BASDAI 50 a également été observée. Les résultats obtenus à la semaine 12 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Réponse d'efficacité dans l'étude sur la SpA axiale NR contrôlée contre placebo : pourcentage de patients ayant atteint les critères d'évaluation

Réponses cliniques en double aveugle à la semaine 12	Placebo N = 106 à 109*	Enbrel N = 103 à 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Rémission partielle ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Des données complètes n'ont pas pu être obtenues pour chaque critère d'évaluation chez tous les patients

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

*** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a : $p < 0,001$, b : $< 0,01$ et c : $< 0,05$ respectivement entre Enbrel et le placebo

A la semaine 12, une amélioration statistiquement significative du score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pour l'articulation sacro-iliaque (ASI) mesurée par IRM a été observée chez les patients recevant Enbrel. La variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale était de 3,8 pour les patients traités par Enbrel (n = 95) contre 0,8 pour les patients ayant reçu le placebo (n = 105) ($p < 0,001$). A la semaine 104, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du score SPARCC mesuré par IRM pour tous les patients traités par Enbrel était de 4,64 pour l'ASI (n=153) et de 1,40 pour la colonne vertébrale (n=154).

Par rapport au placebo, Enbrel a permis une amélioration significativement plus importante de la plupart des évaluations de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie liées à la santé entre l'inclusion et la semaine 12, y compris le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), le score sur l'état de santé général EuroQol 5D et la composante physique du score SF-36.

Chez les patients atteints de SpA axiale NR traités par Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles au moment de la première visite (2 semaines) et ont été maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique liées à la santé ont été également maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les données de ces 2 années n'ont pas révélé de nouveaux signaux de sécurité. À la semaine 104, 8 sujets ont progressé vers un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

Étude 2

Cette étude sur 3 périodes, multicentrique, en ouvert, de phase IV, a permis d'évaluer l'arrêt et la reprise du traitement par Enbrel chez des patients atteints de SpA axiale NR active ayant obtenu une réponse adéquate (maladie inactive définie par un score d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante [ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score] protéine C réactive [CRP] inférieur à 1,3) après 24 semaines de traitement.

209 patients adultes atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme des patients répondant aux critères de classification de la Société internationale de spondylarthrite (ASAS) de la

spondyloarthrite axiale (mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA), présentant des résultats positifs à l'IRM (inflammation active à l'IRM suggérant fortement une sacroiliite associée à une SpA) et/ou une CRP-hs positive (définie comme une protéine C réactive ultrasensible [CRP-hs] > 3 mg/l) et des symptômes actifs définis par un ASDAS-CRP supérieur ou égal à 2,1 lors de la visite de sélection, ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine en ouvert ainsi qu'un traitement de fond par AINS à dose stable, à dose anti-inflammatoire optimale tolérée pendant 24 semaines durant la Période 1. Les patients devaient également présenter une réponse inadéquate ou une intolérance à deux AINS ou plus. À la semaine 24, 119 (57 %) patients ont atteint le stade de maladie inactive et sont entrés dans la phase d'arrêt de traitement de 40 semaines de la Période 2, au cours de laquelle les sujets ont arrêté le traitement par etanercept, tout en conservant l'AINS en traitement de fond. La principale mesure de l'efficacité était la survenue d'une poussée (définie par un ASDAS-vitesse de sédimentation (VS) supérieur ou égal à 2,1) dans les 40 semaines suivant l'arrêt d'Enbrel. Les patients qui ont présenté des poussées ont été retraités avec Enbrel à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines (Période 3).

Au cours de la Période 2, la proportion de patients ayant présenté ≥ 1 poussée est passée de 22 % (25/112) à la semaine 4 à 67 % (77/115) à la semaine 40. Dans l'ensemble, 75 % (86/115) des patients ont présenté une poussée à différents moments au cours des 40 semaines suivant l'arrêt d'Enbrel.

L'objectif secondaire principal de l'Étude 2 était le délai d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'Enbrel ainsi que le délai d'apparition d'une poussée chez les patients de l'Étude 1 ayant satisfait aux critères d'éligibilité de la phase d'arrêt de l'Étude 2 et ayant poursuivi le traitement par Enbrel.

Le délai médian d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'Enbrel était de 16 semaines (IC à 95 % : 13-24 semaines). Moins de 25 % des patients de l'Étude 1 qui n'ont pas eu d'arrêt de traitement ont présenté une poussée sur l'équivalent de 40 semaines comme dans la Période 2 de l'Étude 2. Le délai d'apparition d'une poussée était significativement plus court chez les sujets ayant arrêté le traitement par Enbrel (Étude 2) que chez ceux ayant reçu un traitement continu par etanercept (Étude 1), $p < 0,0001$.

Sur les 87 patients entrés dans la Période 3 et ayant été retraités par Enbrel à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines, 62 % (54/87) ont de nouveau atteint le stade de maladie inactive, et 50 % d'entre eux l'ont atteint en 5 semaines (IC à 95 % : 4-8 semaines).

Patients adultes atteints de psoriasis en plaques

L'utilisation d'Enbrel est recommandée chez les patients définis à la rubrique 4.1. Les patients « en échec » dans la population cible sont définis comme présentant une réponse insuffisante (PASI < 50 ou PGA insatisfaisant), ou une aggravation de la maladie au cours du traitement avec au moins l'un des trois traitements systémiques majeurs disponibles utilisés à une posologie adéquate pendant une durée suffisamment longue pour évaluer la réponse au traitement.

L'efficacité d'Enbrel versus les autres traitements systémiques chez les patients avec un psoriasis modéré à sévère (répondeurs aux autres traitements systémiques) n'a pas été évaluée dans des études comparant directement Enbrel aux autres traitements systémiques. A la place, la sécurité et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours de quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les quatre études était la proportion de patients dans chaque groupe de traitement qui atteignait le PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75 % du score Psoriasis Area and Severity Index) à 12 semaines.

L'étude 1 était une étude de phase II chez des patients âgés d'au moins 18 ans et présentant un psoriasis en plaques actif mais cliniquement stable atteignant au moins 10 % de la surface corporelle. Cent douze (112) patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 25 mg d'Enbrel ($n = 57$) ou du placebo ($n = 55$) deux fois par semaine pendant 24 semaines.

L'étude 2 a évalué 652 patients atteints de psoriasis en plaques chronique avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un score PASI ≥ 10 au moment de la sélection. Enbrel a été administré à des doses de 25 mg une fois par semaine, 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg deux

fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Au cours des 12 premières semaines de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu un placebo ou l'une des trois doses d'Enbrel décrites ci-dessus. Après 12 semaines de traitement, les patients du groupe placebo ont commencé le traitement en aveugle par Enbrel (25 mg deux fois par semaine) ; les patients dans les groupes de traitement actif ont continué jusqu'à la semaine 24, à la dose à laquelle ils avaient été initialement randomisés.

L'étude 3 a évalué 583 patients et les critères d'inclusion étaient les mêmes que dans l'étude 2. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 25 mg ou de 50 mg d'Enbrel, ou un placebo, deux fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine en ouvert pendant 24 semaines supplémentaires.

L'étude 4 a évalué 142 patients et les critères d'inclusion étaient similaires à ceux des études 2 et 3. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 50 mg d'Enbrel ou un placebo une fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine en ouvert pendant 12 semaines supplémentaires.

Dans l'étude 1, le groupe traité par Enbrel avait une proportion significativement plus élevée de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 12 (30 %) par rapport au groupe sous placebo (2 %) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56 % des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 par rapport à 5 % des patients sous placebo. Les résultats principaux des études 2, 3 et 4 sont présentés ci-dessous.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS DANS LES ETUDES 2,3 ET 4

Réponse (%)	----- Etude 2 -----					----- Etude 3 -----			----- Etude 4 -----		
	Placebo n = 166 sem 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 sem 12	-----Enbrel----		Placebo n = 46 sem 12	-----Enbrel----	
		25 mg 2 fois/sem	50 mg 2 fois/sem	25 mg 2 fois/sem	50 mg 2 fois/sem		50 mg 1 fois/sem	50 mg 1 fois/sem			
		n = 162 sem 12	n = 162 sem 24 ^a	n = 164 sem 12	n = 164 sem 24 ^a		n = 196 sem 12	n = 196 sem 12		n = 96 sem 12	n = 90 sem 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparé au placebo

a. Aucune comparaison statistique versus placebo n'a été faite à la semaine 24 dans les études 2 et 4 étant donné que le groupe initialement sous placebo a commencé à recevoir Enbrel 25 mg deux fois/sem ou 50 mg une fois/sem à partir de la semaine 13 jusqu'à la semaine 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes, défini par 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5.

Parmi les patients atteints de psoriasis en plaques qui recevaient Enbrel, des réponses significatives comparativement au placebo sont apparues à la première visite (2 semaines) et ont été maintenues durant les 24 semaines de traitement.

L'étude 2 comprenait également une période d'arrêt du traitement au cours de laquelle les patients qui avaient atteint une amélioration du PASI d'au moins 50 % à la semaine 24 arrêtaient le traitement. L'apparition d'un rebond (PASI \geq 150 % de la valeur à l'inclusion) et le délai de rechute (définie par la perte d'au moins la moitié de l'amélioration obtenue entre l'inclusion et la semaine 24) ont été évalués chez les patients qui n'étaient plus sous traitement. Au cours de la période sans traitement, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparus avec un délai médian de rechute de 3 mois. Aucun effet rebond de la maladie et aucun événement indésirable grave lié au psoriasis n'ont été observés. Il existe des données démontrant le bénéfice de la reprise du traitement par Enbrel chez les patients qui répondaient initialement au traitement.

Dans l'étude 3, la majorité des patients (77 %) qui étaient initialement randomisés à la dose de 50 mg deux fois par semaine et avaient vu leur dose d'Enbrel abaissée à 25 mg deux fois par semaine à la semaine 12 ont eu une réponse PASI 75 maintenue jusqu'à la semaine 36. Pour les patients qui recevaient 25 mg deux fois par semaine tout au long de l'étude, la réponse PASI 75 continuait de s'améliorer entre les semaines 12 et 36.

Dans l'étude 4, le groupe traité par Enbrel avait une proportion plus élevée de patients avec une réponse PASI 75 à la semaine 12 (38 %) par rapport au groupe recevant le placebo (2 %) ($p < 0,0001$). Pour les patients qui recevaient 50 mg une fois par semaine tout au long de l'étude, les réponses d'efficacité ont continué de s'améliorer avec un PASI 75 à la semaine 24 atteignant 71 %.

Dans les études à long terme (jusqu'à 34 mois) et en ouvert au cours desquelles Enbrel a été administré sans interruption, les réponses cliniques étaient maintenues et la sécurité était comparable aux études à court terme.

Une analyse des données des essais cliniques n'a révélé aucune caractéristique de la maladie à l'inclusion qui pourrait conduire les cliniciens à sélectionner le type de posologie le plus approprié (intermittent ou continu). Par conséquent, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit reposer sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps anti-Enbrel

Des anticorps anti-etanercept ont été détectés dans le sérum de certains sujets traités par etanercept. Ces anticorps ont tous été non-neutralisants et sont généralement transitoires. Il semble qu'il n'y a aucune corrélation entre le développement d'anticorps et une réponse clinique ou des événements indésirables.

Chez les sujets traités par des doses autorisées d'etanercept dans des études cliniques d'une durée maximale de 12 mois, les taux cumulés d'anticorps anti-etanercept ont été approximativement de 6 % chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde, de 7,5 % chez les sujets présentant un rhumatisme psoriasique, de 2 % chez les sujets présentant une spondylarthrite ankylosante, de 7 % chez les sujets atteints de psoriasis, de 9,7 % chez les sujets atteints de psoriasis pédiatrique, et de 4,8 % chez les sujets présentant une arthrite juvénile idiopathique.

La proportion de sujets qui ont développé des anticorps anti-etanercept dans des essais à long terme (de 3,5 ans maximum) augmente avec le temps, comme attendu. Cependant, du fait de leur nature transitoire, l'incidence des anticorps détectés lors de chaque évaluation a été habituellement inférieure à 7 % chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde et chez ceux atteints de psoriasis.

Dans une étude à long terme dans le psoriasis où des patients ont reçu une dose de 50 mg deux fois par semaine pendant 96 semaines, l'incidence des anticorps observée lors de chaque évaluation a été d'environ 9 % maximum.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours d'une étude en deux parties, de 69 enfants présentant une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire avec différentes formes de début de la maladie (polyarthrite, pauciarthrite, origine systémique). Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 4 à 17 ans avec une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire d'intensité modérée à sévère, réfractaires ou intolérants au méthotrexate. Une dose stable d'un seul anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou de prednisone (< 0,2 mg/kg/jour ou 10 mg maximum) a été maintenue chez les patients. Dans la première partie de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg (maximum 25 mg par injection) d'Enbrel administré par voie sous-cutanée deux fois par semaine. Dans la deuxième partie de l'étude, les patients avec une réponse clinique à 90 jours ont été randomisés pour soit rester sous Enbrel, soit recevoir un placebo pendant quatre mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration $\geq 30\%$ d'au moins trois des six critères de base du score ACR Pedi et une aggravation $\geq 30\%$ d'au plus un de ces critères, incluant le nombre d'articulations atteintes, la limitation des mouvements, les évaluations globales par le médecin et par le patient/parent, le handicap fonctionnel et la vitesse de sédimentation (vs). La rechute clinique était définie comme une aggravation $\geq 30\%$ de trois des six critères de base du score ACR Pedi et une amélioration $\geq 30\%$ d'au plus un de ces critères ainsi qu'un minimum de deux articulations atteintes.

Dans la première partie de l'étude, 51 des 69 patients (74 %) ont bénéficié d'une réponse clinique et ont été inclus dans la deuxième partie de l'étude. Dans la deuxième partie de l'étude, 6 des 25 patients (24 %) maintenus sous Enbrel ont eu une rechute clinique en comparaison à 20 sur 26 patients (77 %) sous placebo ($p=0,007$). A partir du début de la deuxième partie de l'étude, la médiane du délai de rechute clinique a été supérieure ou égale à 116 jours pour les patients ayant reçu Enbrel et 28 jours pour les patients sous placebo. Parmi les patients ayant bénéficié d'une réponse clinique à 90 jours et ayant été inclus dans la deuxième partie de l'étude, certains des patients maintenus sous Enbrel ont continué à s'améliorer entre le troisième mois et le septième mois alors que ceux sous placebo ne se sont pas améliorés.

Dans une étude d'extension de sécurité, en ouvert, 58 patients pédiatriques de l'étude mentionnée ci-dessus (à partir de l'âge de 4 ans au moment du recrutement) ont continué à recevoir par Enbrel pour une durée allant jusqu'à 10 ans. Les taux d'événements indésirables graves et d'infections graves n'ont pas augmenté avec une exposition à long terme.

La sécurité à long terme d'une monothérapie par Enbrel ($n=103$), d'Enbrel plus méthotrexate ($n=294$) ou d'une monothérapie par le méthotrexate ($n=197$) a été évaluée pendant une période maximale de 3 ans dans un registre de 594 enfants âgés de 2 à 18 ans présentant une arthrite juvénile idiopathique, parmi lesquels 39 étaient âgés de 2 à 3 ans. En général, les infections ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par etanercept comparé au méthotrexate seul (3,8 contre 2 %), et les infections associées à l'utilisation d'etanercept ont été de nature plus sévère.

Dans une autre étude en ouvert à bras unique ($n=127$), 60 patients atteints d'une oligoarthritis extensive (OE) (15 patients âgés de 2 à 4 ans, 23 patients âgés de 5 à 11 ans et 22 patients âgés de 12 à 17 ans), 38 patients atteints d'une arthrite liée à l'enthésite (âgés de 12 à 17 ans), et 29 patients atteints d'une arthrite psoriasique (âgés de 12 à 17 ans) ont été traités par Enbrel à une dose de 0,8 mg/kg (50 mg maximum par injection) administrée une fois par semaine pendant 12 semaines. Dans chaque sous-type d'AJI, la majorité des patients a répondu aux critères de l'ACR Pedi 30 et a montré une amélioration clinique des critères d'évaluation secondaires tels que le nombre d'articulations douloureuses et l'évaluation globale du médecin. Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

Sur les 127 patients de l'étude mère, 109 ont participé à l'étude d'extension en ouvert et ont fait l'objet d'un suivi pendant 8 années supplémentaires, soit une durée totale allant jusqu'à 10 ans. À la fin de l'étude d'extension, 84/109 (77 %) patients avaient terminé l'étude ; 27 (25 %) prenaient activement Enbrel, 7 (6 %) avaient arrêté le traitement en raison d'une maladie faible/inactive ; 5 (5 %) avaient

repris Enbrel après un arrêt antérieur du traitement ; et 45 (41 %) avaient arrêté Enbrel (mais restaient en observation) ; 25/109 (23 %) patients ont définitivement quitté l'étude. Les améliorations de l'état clinique obtenues dans l'étude mère ont été généralement maintenues pour tous les critères d'efficacité pendant toute la période de suivi. Les patients prenant activement Enbrel ont pu entrer dans une période d'arrêt-retraitement facultative une fois au cours de l'étude d'extension, en fonction de la réponse clinique évaluée par l'investigateur. 30 patients sont entrés dans la période d'arrêt du traitement. Il a été rapporté que 17 patients avaient présenté une poussée (définie comme une aggravation $\geq 30\%$ d'au moins 3 des 6 critères de l'ACR Pedi avec une amélioration $\geq 30\%$ d'au plus 1 des 6 critères restants et un minimum de 2 articulations atteintes) ; le délai médian de poussée après l'arrêt d'Enbrel a été de 190 jours. 13 patients ont été re-traités et le délai médian de re-traitement après l'arrêt a été estimé à 274 jours. En raison du faible nombre de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans l'étude mère.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique pour évaluer les effets de la poursuite du traitement par Enbrel chez les patients non répondeurs dans un délai de 3 mois après l'initiation du traitement par Enbrel. En outre, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de la diminution de la dose recommandée d'Enbrel après une utilisation à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo réalisée chez 211 patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (défini par un score sPGA ≥ 3 , une surface cutanée atteinte $\geq 10\%$, et un PASI ≥ 12). Les patients éligibles avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

Les patients ont reçu soit Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) soit le placebo une fois par semaine pendant 12 semaines. A la semaine 12, davantage de patients étaient répondeurs (exemple : PASI 75) dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo.

RESULTATS A 12 SEMAINES DANS LE PSORIASIS EN PLAQUES PEDIATRIQUE

	Enbrel 0,8 mg/kg une fois par semaine (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "blanchi" ou "quasi blanchi", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Abréviation: sPGA-évaluation globale statique par le médecin

a : $p < 0,0001$ comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients ont reçu Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires. Les réponses observées pendant la période en ouvert étaient similaires à celles observées pendant la période en double aveugle.

Pendant une période randomisée d'arrêt, un nombre significativement plus élevé de patients re-randomisés dans le groupe placebo a présenté une rechute (perte de la réponse au PASI 75) en comparaison aux patients re-randomisés dans le groupe Enbrel. En traitement continu, les réponses étaient maintenues jusqu'à 48 semaines.

La sécurité et l'efficacité à long terme d'Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine ont été évaluées dans une étude d'extension en ouvert chez 181 sujets pédiatriques atteints de psoriasis en plaques pendant une période maximale de 2 ans après l'étude de 48 semaines décrite ci-dessus.

L'expérience à long terme avec Enbrel était généralement comparable à celle de l'étude initiale de 48 semaines et n'a révélé aucune nouvelle donnée de sécurité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations sériques d'etanercept ont été déterminées par la méthode immuno-enzymatique ELISA, qui détecte les produits de dégradation réagissant au dosage ELISA ainsi que la molécule mère.

Absorption

L'etanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutanée, atteignant une concentration maximale environ 48 heures après administration unique. La biodisponibilité absolue est de 76 %. Avec deux doses par semaine, on peut s'attendre à ce que les concentrations à l'état d'équilibre représentent environ deux fois celles que l'on mesure après administration unique. Après l'administration unique, par voie sous-cutanée de 25 mg d'Enbrel, la concentration sérique maximale moyenne observée chez les volontaires sains était de $1,65 \pm 0,66$ µg/ml, l'aire sous la courbe étant de $235 \pm 96,6$ µg•h/ml.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une C_{max} de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une ASC partielle de 297 mgh/l vs 316 mgh/l pour la dose de 50 mg d'Enbrel une fois par semaine (n = 21) vs 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine (n = 16) respectivement. Dans une étude en ouvert, croisée, avec administration unique de deux posologies différentes chez des volontaires sains, il a été démontré que l'administration d'une injection unique de 50 mg/ml d'etanercept était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'état d'équilibre ont été de 466 µg•h/ml et de 474 µg•h/ml respectivement pour Enbrel 50 mg une fois par semaine (n = 154) et pour Enbrel 25 mg deux fois par semaine (n = 148).

Distribution

La courbe de concentration d'etanercept en fonction du temps est biexponentielle. Le volume de distribution central d'etanercept est de 7,6 l, alors que le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 10,4 l.

Élimination

L'etanercept est éliminé lentement par l'organisme. Sa demi-vie est longue, environ 70 heures. Sa clairance est d'environ 0,066 l/h chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soit un peu moins que celle observée chez les volontaires sains (0,11 l/h). De plus, la pharmacocinétique d'Enbrel chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques est similaire.

Il n'existe apparemment aucune différence pharmacocinétique entre les hommes et les femmes.

Linéarité

La recherche d'une proportionnalité par rapport à la dose administrée n'a pas fait l'objet d'une évaluation particulière, mais il n'existe aucun signe de saturation de la clairance dans l'intervalle des posologies proposées.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Bien que l'on détecte de la radioactivité dans les urines après l'administration d'etanercept radiomarqué à des patients et à des volontaires sains, aucune augmentation des concentrations d'etanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë. La présence d'une insuffisance rénale ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Insuffisance hépatique

Aucune augmentation des concentrations d'etanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Personnes âgées

L'analyse des concentrations sériques d'etanercept dans le cadre des études de pharmacocinétique de population a été étudiée pour mesurer l'impact du grand âge. La clairance et le volume estimés chez les patients âgés de 65 à 87 ans étaient comparables aux estimations obtenues chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

Dans un essai d'Enbrel dans l'arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire, 69 patients (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,4 mg d'Enbrel/kg deux fois par semaine pendant trois mois. Les courbes de concentration sériques étaient similaires à celles que l'on observe chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les enfants les plus jeunes (âgés de 4 ans) ont eu une clairance réduite (clairance augmentée quand elle est ajustée au poids) par rapport aux enfants plus âgés (âgés de 12 ans) et aux adultes. Une modélisation des dosages suggère que les enfants plus âgés (10 à 17 ans) auront des taux sériques proches de ceux des adultes, et que les plus jeunes enfants auront des taux notablement plus bas.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

Les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatrique (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) d'etanercept une fois par semaine jusqu'à 48 semaines. Les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre ont varié de 1,6 à 2,1 µg/ml aux semaines 12, 24 et 48. Ces concentrations moyennes chez les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatrique ont été similaires aux concentrations observées chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (traités par 0,4 mg/kg d'etanercept deux fois par semaine, jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine). Ces concentrations moyennes étaient similaires à celles observées chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par 25 mg d'etanercept deux fois par semaine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité d'Enbrel n'ont fait apparaître aucune dose limite toxique ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible. Au cours d'une batterie de tests réalisés in vitro et in vivo Enbrel a été considéré comme non génotoxique. Les études de carcinogénicité, et les évaluations standard de fertilité et de toxicité postnatales, n'ont pas pu être réalisées avec Enbrel à cause du développement d'anticorps neutralisants chez les rongeurs.

Enbrel n'a pas induit de mortalité ou de signe notable de toxicité chez la souris ou le rat à la dose de 2000 mg/kg en administration unique par voie sous-cutanée ou à la dose de 1000 mg/kg en injection unique par voie intraveineuse. Aucune dose limite toxique d'Enbrel ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible chez le singe cynomolgus n'ont été mises en évidence après administration deux fois par semaine, par voie sous-cutanée, pendant 4 à 26 semaines consécutives d'une dose de 15 mg/kg. Cette dose correspond à une ASC des concentrations plasmatiques 27 fois supérieure à celle obtenue chez l'homme à la dose recommandée de 25 mg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Mannitol (E421)
Saccharose
Trométamol.

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

4 ans.

La stabilité physico-chimique d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C après reconstitution. D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C, à moins que la reconstitution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (+ 2°C - + 8°C).
Ne pas congeler.

Enbrel peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant une durée maximum de quatre semaines, non renouvelable ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être éliminé s'il n'est pas utilisé dans les quatre semaines suivant le retrait du réfrigérateur.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent (2 ml, verre de type I) avec bouchon en caoutchouc, opercule en aluminium et capuchon en plastique. Enbrel est fourni avec des seringues remplies d'eau pour préparations injectables. Les seringues sont en verre de type I. Le capuchon de la seringue contient du caoutchouc naturel sec (latex) (voir rubrique 4.4). Chaque coffret contient 4, 8 ou 24 flacons d'Enbrel, 4, 8 ou 24 seringues pré-remplies de solvant, 4, 8 ou 24 aiguilles, 4, 8 ou 24 adaptateurs pour flacon et 8, 16 ou 48 tampons alcoolisés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Enbrel est reconstitué avec 1 ml d'eau pour préparations injectables avant utilisation, et administration de l'injection sous-cutanée. Enbrel ne contient aucun agent conservateur antibactérien, et les solutions préparées avec de l'eau pour préparations injectables doivent donc être administrées le plus vite possible, au plus tard dans les six heures qui suivent la reconstitution. La solution doit être limpide et

incolore à jaune pâle ou brun pâle, sans amas, flocons ou particules visibles. Il se peut que de la mousse reste dans le flacon – c'est normal. Enbrel ne doit pas être utilisé si toute la poudre du flacon ne s'est pas dissoute dans les 10 minutes. Si tel est le cas, recommencez l'opération avec un autre flacon.

Des instructions complètes pour la préparation et l'administration du flacon reconstitué d'Enbrel sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions d'utilisation".

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/99/126/003
EU/1/99/126/004
EU/1/99/126/005

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

Date de première autorisation : 3 février 2000
Date du dernier renouvellement : 26 novembre 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 25 mg solution injectable en seringue pré-remplie
Enbrel 50 mg solution injectable en seringue pré-remplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Enbrel 25 mg solution injectable en seringue pré-remplie

Chaque seringue pré-remplie contient 25 mg d'etanercept.

Enbrel 50 mg solution injectable en seringue pré-remplie

Chaque seringue pré-remplie contient 50 mg d'etanercept.

Etanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. Etanercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore à jaune pâle ou brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Enbrel en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).

Enbrel peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Enbrel, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Arthrite juvénile idiopathique

Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

Rhumatisme psoriasique

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'Enbrel améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale non radiographique

Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Psoriasis en plaques

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie (voir rubrique 5.1).

Psoriasis en plaques pédiatrique

Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Enbrel doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique, du psoriasis en plaques ou du psoriasis en plaques pédiatrique. La Carte Patient devra être remise aux patients traités par Enbrel.

Enbrel est disponible en dosages de 10, 25 et de 50 mg.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg administrée deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine ont été démontrées (voir rubrique 5.1).

Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique

La dose recommandée est de 25 mg d'Enbrel administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer qu'une réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine. Toutefois, une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivie, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine. Le traitement par Enbrel doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Un traitement continu au-delà de 24 semaines peut être approprié pour certains patients adultes (voir rubrique 5.1). Le traitement par Enbrel doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrée deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Populations particulières

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie et l'administration sont identiques à celles de l'adulte âgé de 18 à 64 ans.

Population pédiatrique

La dose d'Enbrel dépend du poids corporel des patients pédiatriques. Les patients pesant moins de 62,5 kg doivent recevoir une dose exacte calculée en mg/kg en utilisant les présentations poudre et solvant pour solution injectable ou les présentations poudre pour solution injectable (voir ci-dessous pour les doses en fonction des indications). Les patients pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose fixe en utilisant la seringue pré-remplie ou le stylo pré-rempli (50 mg/semaine).

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Arthrite juvénile idiopathique

La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection) administrée deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections ou de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondeurs après 4 mois.

Le flacon dosé à 10 mg est plus approprié à l'administration aux enfants souffrant d'AJI ayant un poids inférieur à 25 kg.

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Des données limitées de sécurité provenant d'un registre de patients suggèrent cependant que le profil de sécurité chez les enfants âgés de 2 à 3 ans est similaire à celui des adultes et des enfants âgés de 4 ans et plus, à une dose de 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine (voir rubrique 5.1).

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans l'indication arthrite juvénile idiopathique.

Psoriasis en plaques pédiatrique (6 ans et plus)

La dose recommandée est de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines. Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le schéma de durée du traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine.

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques.

Mode d'administration

Enbrel est administré par injection sous-cutanée (voir rubrique 6.6).

Des instructions complètes pour la préparation et l'administration du flacon reconstitué d'Enbrel sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions d'utilisation".

Des instructions détaillées concernant les cas de modification involontaire de dose, y compris des doses oubliées, ou de modification du calendrier d'injection, sont fournies en rubrique 3 de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Septicémie ou risque de septicémie.

Un traitement par Enbrel ne devrait pas être initié chez les patients ayant une infection active y compris les infections chroniques ou localisées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou indiqués) dans le dossier du patient.

Infections

Les infections doivent être recherchées chez les patients avant, pendant, et après le traitement par Enbrel, en prenant en compte que la demi-vie d'élimination moyenne d'etanercept est d'environ 70 heures (entre 7 et 300 heures).

Des infections graves, septicémies, tuberculoses, et infections opportunistes, y compris des infections fongiques invasives, listérioses et légionelloses, ont été rapportées avec Enbrel (voir rubrique 4.8). Ces infections étaient dues à des bactéries, des mycobactéries, des champignons, des virus et des parasites (y compris des protozoaires). Dans certains cas, des infections fongiques particulières et d'autres infections opportunistes n'ont pas été diagnostiquées, ce qui s'est traduit par un retard d'initiation du traitement approprié et parfois par un décès. Lors de l'évaluation du risque d'infection chez un patient, son exposition à des facteurs de risque spécifiquement associés à certaines infections opportunistes (par exemple, une exposition à des mycoses endémiques) doit être prise en compte.

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients traités par Enbrel développant une nouvelle infection. Le traitement par Enbrel doit être interrompu si le patient développe une infection grave. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Enbrel chez les patients atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées. Les médecins doivent prescrire Enbrel avec prudence aux patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques, ou ayant un terrain prédisposant aux infections comme un diabète sévère ou mal équilibré.

Tuberculose

Des cas de tuberculose active comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses avec localisation extra-pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel.

Avant de débiter un traitement par Enbrel, une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être effectuée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé portant sur les antécédents personnels de tuberculose ou sur d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et sur un traitement immunosuppresseur ancien et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces tests sur la Carte Patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut s'avérer faussement négatif, en particulier chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Enbrel ne doit pas être initié. En cas de diagnostic d'une tuberculose inactive (« latente »), un traitement antituberculeux prophylactique approprié doit être mis en œuvre avant d'initier Enbrel, et en accord avec les recommandations locales. Dans un tel cas, le rapport bénéfice/risque du traitement par Enbrel doit être soigneusement évalué.

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

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B a été rapportée chez des patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et traités par un anti-TNF, y compris Enbrel. Cela inclut les cas de réactivation de l'hépatite B chez les patients positifs pour les anticorps anti-HBc mais négatifs pour les antigènes HBs. Les patients devront faire l'objet d'un dépistage de l'infection à VHB avant d'initier un traitement par Enbrel. Si les résultats du dépistage sont positifs, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B. La prudence est de mise lors de l'administration d'Enbrel à des patients présentant des antécédents d'infection par le VHB. Chez ces patients, il faudra surveiller attentivement les signes et les symptômes d'une infection active par le VHB pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs semaines après la fin du traitement. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral associé à un anti-TNF n'est disponible. Chez les patients qui développent une infection à VHB, le traitement par Enbrel doit être interrompu et un traitement antiviral efficace associé à un traitement symptomatique approprié, doit être instauré.

Aggravation d'hépatite C

Des cas d'aggravation d'hépatite C ont été rapportés chez les patients recevant Enbrel. Enbrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'hépatite C.

Traitement concomitant avec l'anakinra

L'administration concomitante d'Enbrel et de l'anakinra a été associée à une augmentation du risque d'infections graves et de neutropénies comparativement à Enbrel administré en monothérapie. Cette association n'a pas démontré un bénéfice clinique supérieur. Par conséquent l'association d'Enbrel et de l'anakinra n'est pas recommandée (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions allergiques

Des réactions allergiques associées à l'administration d'Enbrel ont été fréquemment rapportées. Ces réactions allergiques ont inclus des cas d'angioedème et d'urticaire ; des réactions graves se sont produites. En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Enbrel doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être initié.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue pré-remplie contient du latex (caoutchouc naturel sec) pouvant provoquer des réactions d'hypersensibilité lorsqu'il est manipulé par, ou lorsqu'Enbrel est administré à, des personnes présentant une sensibilité connue ou potentielle au latex.

Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris Enbrel, altèrent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire des cellules. Dans une étude portant sur 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, il n'a pas été mis en évidence de diminution de l'hypersensibilité de type retardé, de diminution des taux d'immunoglobulines ou de modifications de la numération des populations de cellules effectrices.

Deux patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont développé une varicelle avec des signes et des symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle. Les patients exposés au virus de la varicelle doivent temporairement arrêter leur traitement par Enbrel et un traitement prophylactique par immunoglobulines spécifiques doit être envisagé.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel chez des patients immunodéprimés n'ont pas été évaluées.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Tumeurs solides et troubles hématopoïétiques (à l'exclusion des cancers cutanés)

Divers cas de tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.8).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, plus de cas de lymphomes ont été observés parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients témoins. Cependant, la survenue était rare et la période de suivi des patients sous placebo était plus courte que celle des patients ayant reçu un traitement par anti-TNF. Après commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde quand la maladie est ancienne, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'estimation du risque.

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d'autres tumeurs malignes solides ou hématopoïétiques chez les patients traités par anti-TNF ne peut être écartée. La prudence est de mise lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par anti-TNF incluant Enbrel (initiation du traitement \leq 18 ans). Environ la moitié des cas était des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Cancers cutanés

Des cas de cancers cutanés mélanomateux et non mélanomateux (CCNM) ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF dont Enbrel. Des cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été rarement

rapportés après commercialisation chez des patients traités par Enbrel. Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, particulièrement ceux qui présentent des facteurs de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques contrôlés, un plus grand nombre de cas de CCNM a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport aux patients témoins, particulièrement chez les patients atteints de psoriasis.

Vaccinations

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients traités par Enbrel. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités par Enbrel. Dans une étude clinique randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, menée chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, 184 patients ont également reçu un vaccin pneumococcique polysaccharidique multivalent à la semaine 4. Dans cette étude, la plupart des patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel étaient capables d'augmenter la réponse immunitaire des cellules B activées au vaccin pneumococcique polysaccharidique. Cependant, les titres en agrégat étaient modérément bas et quelques patients avaient augmenté leurs titres d'un facteur 2 par rapport aux patients qui n'étaient pas traités par Enbrel. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Formation d'auto-anticorps

Le traitement par Enbrel est susceptible d'entraîner la formation d'anticorps auto-immuns (voir rubrique 4.8).

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopénie et de très rares cas d'anémie aplasique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Enbrel ayant des antécédents d'atteinte hématologique. Tous les patients et les parents/aidants doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleur oropharyngée, ecchymoses, saignement, pâleur) sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération de la formule sanguine, doivent être pratiqués en urgence ; si une atteinte hématologique est confirmée, le traitement par Enbrel doit être arrêté.

Troubles neurologiques

De rares cas de troubles de démyélinisation du SNC ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel (voir rubrique 4.8). De rares cas de polyneuropathies périphériques démyélinisantes ont également été rapportés (dont le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, la polyneuropathie démyélinisante et la neuropathie motrice multifocale). Bien qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé afin d'étudier le traitement par Enbrel chez des patients atteints de sclérose en plaques, des essais réalisés avec d'autres anti-TNF chez des patients atteints de sclérose en plaques ont mis en évidence une majoration de l'activité de la maladie. Il est recommandé d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque, avec une évaluation neurologique avant de prescrire Enbrel chez les patients présentant une maladie démyélinisante préexistante ou de survenue récente, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement en association

Au cours d'un essai clinique contrôlé d'une durée de deux ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas révélé de données de sécurité inattendues, et le profil de sécurité d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils

rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés en monothérapie. Des études à long terme visant à évaluer la sécurité de cette association sont actuellement en cours. La sécurité à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) n'a pas été établie.

L'utilisation d'Enbrel en association avec d'autres traitements systémiques ou la photothérapie dans le traitement du psoriasis n'a pas été étudiée.

Insuffisances rénale et hépatique

Sur la base de données de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2) aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ; l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

Insuffisance cardiaque congestive

Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel ont été rapportés après commercialisation. De rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans maladie cardiovasculaire préexistante connue ont également été rapportés. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux vastes essais cliniques évaluant l'utilisation d'Enbrel dans le traitement de l'ICC ont pris fin de façon prématurée du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données de l'un de ces essais suggèrent une tendance possible vers l'aggravation de l'ICC, chez les patients qui recevaient Enbrel.

Hépatite alcoolique

Dans une étude de phase II randomisée, contrôlée contre placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour une hépatite alcoolique modérée à sévère, Enbrel n'a pas été efficace et le taux de mortalité des patients traités par Enbrel était significativement plus élevé après 6 mois. Par conséquent, Enbrel ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hépatite alcoolique. Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant également une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener

Un essai contrôlé contre placebo, dans lequel 89 patients adultes étaient traités par Enbrel ajouté au traitement standard (incluant du cyclophosphamide ou du méthotrexate, et des glucocorticoïdes) pendant une durée médiane de 25 mois, n'a pas démontré qu'Enbrel est un traitement efficace dans la granulomatose de Wegener. L'incidence des tumeurs malignes non cutanées de différents types a été significativement plus élevée chez les patients traités par Enbrel que dans le groupe témoin. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémie chez des patients traités pour un diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés suite à l'initiation d'Enbrel chez des patients qui recevaient un traitement antidiabétique. Ces hypoglycémies ont nécessité une diminution du traitement antidiabétique chez certains de ces patients.

Populations particulières

Personnes âgées

Au cours des études de phase 3 dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, aucune différence globale en termes d'événements indésirables, d'événements indésirables graves et d'infections graves n'a été observée chez les patients âgés de 65 ans ou plus recevant Enbrel par rapport à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en

cas de traitement de personnes âgées et une attention particulière doit être portée vis-à-vis de la survenue d'infections.

Population pédiatrique

Vaccinations

Il est recommandé que les patients pédiatriques aient si possible leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant d'initier un traitement par Enbrel (voir Vaccinations ci-dessus).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose. Les patients suivant un régime hyposodé peuvent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

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

Traitement concomitant avec l'anakinra

Les patients adultes traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves par rapport aux patients traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par l'anakinra en monothérapie (données historiques).

En outre, au cours d'un essai contrôlé contre placebo, en double aveugle, mené chez des patients adultes recevant un traitement de fond par le méthotrexate, les patients traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves (7 %) et de neutropénies que les patients traités par Enbrel (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'association d'Enbrel et de l'anakinra n'a pas démontré de bénéfice clinique supérieur et n'est par conséquent pas recommandée.

Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent cette utilisation n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients adultes traités par des doses stables de sulfasalazine et chez lesquels Enbrel était ajouté, les patients du groupe recevant cette association ont présenté une diminution significative du nombre moyen de globules blancs, par rapport aux groupes traités par Enbrel ou la sulfasalazine en monothérapie. La signification clinique de cette interaction est inconnue. Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils envisagent un traitement en association avec la sulfasalazine.

Absence d'interactions

Au cours des essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsqu'Enbrel était administré avec des glucocorticoïdes, des salicylés (sauf la sulfasalazine), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou le méthotrexate. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations sur la vaccination.

Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée au cours des études avec le méthotrexate, la digoxine ou la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager d'utiliser une contraception appropriée pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à trois semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Des études de toxicité sur le développement réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de dommage pour le fœtus ou pour le rat nouveau-né qui serait dû à l'etanercept. Les effets de l'etanercept sur l'issue des grossesses ont été étudiés au cours de deux études de cohortes observationnelles. Un taux plus élevé des malformations congénitales majeures a été observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre (n = 370) aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (n = 164) (odds ratio ajusté de 2,4 ; IC à 95 % : 1,0-5,5). Les types de malformations congénitales majeures correspondaient à ceux les plus fréquemment rencontrés dans la population générale et aucun profil particulier d'anomalie n'a été identifié. Il n'a été observé aucune modification de la fréquence des avortements spontanés, de la mortinatalité, ou des malformations mineures. Dans le cadre d'une autre étude observationnelle du registre menée dans plusieurs pays et comparant le risque d'effets indésirables à l'issue de la grossesse chez les femmes exposées à l'etanercept au cours des 90 premiers jours de grossesse (n = 425) à celles exposées à des médicaments non biologiques (n = 3 497), il n'a été observé aucun risque accru de malformations congénitales majeures (odds ratio [OR] non ajusté de 1,22 ; IC à 95 % : 0,79-1,90 ; OR ajusté de 0,96 ; IC à 95 % : 0,58-1,60 après ajustement pour le pays, la maladie maternelle, la parité, l'âge maternel et le tabagisme au début de la grossesse). De plus, cette étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales mineures, de naissance prématurée, de mortinatalité ou d'infections au cours de la première année de vie des nourrissons nés de femmes exposées à l'etanercept pendant leur grossesse. Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

L'etanercept traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par Enbrel pendant la grossesse. Les conséquences cliniques ne sont pas connues, mais les nourrissons pourraient être exposés à un risque accru d'infection. Il n'est généralement pas recommandé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement

Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Des informations limitées issues de la littérature publiée indiquent que l'etanercept a été détecté à de faibles taux dans le lait maternel. L'utilisation de l'etanercept pendant l'allaitement pourrait être envisagée en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Bien que l'on s'attende à ce que l'exposition systémique chez un nourrisson allaité soit faible en raison de la dégradation importante de l'etanercept dans le tractus gastro-intestinal, les données disponibles concernant l'exposition systémique chez le nourrisson allaité sont limitées. Par conséquent, l'administration de vaccins vivants (par exemple, BCG) à un nourrisson allaité lorsque la mère reçoit de l'etanercept pourrait être envisagée 16 semaines après l'arrêt de l'allaitement (ou à un moment antérieur si les taux sériques d'etanercept chez le nourrisson sont indétectables).

Fertilité

Il n'existe pas de données précliniques disponibles sur la toxicité péri- et postnatale de l'etanercept, ni sur les effets de l'etanercept sur la fertilité et la fonction reproductrice générale.

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

Enbrel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaisons, rougeurs et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections des voies aériennes supérieures, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les céphalées, les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont également été rapportés avec Enbrel. Les anti-TNF, comme Enbrel, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer. Les infections graves touchent moins de 1 patient sur 100 traités par Enbrel. Les cas rapportés incluaient des infections fatales, des infections mettant en jeu le pronostic vital et des septicémies. Diverses tumeurs malignes ont également été rapportées avec l'utilisation d'Enbrel, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome).

Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopénie et de très rares cas d'anémie aplasique. Des épisodes de démyélinisation, centrale et périphérique, ont été observés, respectivement rarement et très rarement, au cours de l'utilisation d'Enbrel. De cas rares de lupus, de syndrome lupique et de vascularite ont été observés.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La liste des effets indésirables ci-dessous est issue de l'expérience des essais cliniques et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infections (y compris infection des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infection cutanée)*		Infections graves (y compris pneumonie, cellulite, arthrite bactérienne, septicémie et infection parasitaire)*	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales et à légionelle)*		Réactivation de l'hépatite B, listériose

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Cancer cutané non mélanomateux* (voir rubrique 4.4)	Mélanome malin (voir rubrique 4.4), lymphome, leucémie		Carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4), sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombopénie, anémie, leucopénie, neutropénie	Pancytopénie*	Anémie aplasique*	Histiocytose hémaphagique (syndrome d'activation macrophagique)*
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir : « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »), formation d'autoanticorps*	Vascularites (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angioedème, bronchospasme), sarcoïdose		Aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections du système nerveux	Céphalées			Episodes de démyélinisation du SNC pouvant évoquer une sclérose en plaques ou un tableau de démyélinisation localisée telle qu'une névrite optique ou une myélite transverse (voir rubrique 4.4), épisodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4), crise convulsive	,	
Affections oculaires			Uvéite, sclérite			
Affections cardiaques			Aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4)	Insuffisance cardiaque congestive <i>de novo</i> (voir rubrique 4.4)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumonie et la fibrose pulmonaire)*		
Affections gastro-intestinales			Maladie intestinale inflammatoire			
Affections hépatobiliaires			Elévation des enzymes hépatiques*	Hépatite auto-immune*		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruption cutanée	Angioedème, psoriasis (y compris première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse, principalement palmo-plantaire), urticaire, éruption psoriasiforme	Syndrome de Stevens-Johnson, Vascularite cutanée (incluant la vascularite d'hypersensibilité), érythème polymorphe, réactions lichénoïdes	Nécrolyse épidermique toxique	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux cutané subaigu, syndrome de type lupus		
Affections du rein et des voies urinaires						Glomérulonéphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses, érythème, démangeaisons, douleur, gonflement)*	Fièvre				

*Voir : « Description de certains effets indésirables », ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

L'apparition de cent vingt-neuf nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, incluant 231 patients traités par Enbrel associé au méthotrexate dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée. Au total, 2 tumeurs malignes ont été rapportées au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Au cours des études cliniques conduites pendant plus de 2 ans chez 351 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 6 tumeurs malignes ont été rapportées chez des patients traités par Enbrel. Dans un groupe de 2711 patients atteints de psoriasis en plaques et traités par Enbrel sur une durée maximale de 2,5 ans dans les études en double-aveugle et en ouvert, 30 tumeurs malignes et 43 cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés.

Dans un groupe de 7416 patients traités par Enbrel au cours des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis, 18 lymphomes ont été rapportés.

Divers cas de tumeurs malignes (incluant cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été également rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection

L'incidence des réactions au site de l'injection était significativement plus élevée chez les patients atteints d'affections rhumatismales traités par Enbrel comparativement au placebo (36 % vs 9 %). Les réactions au site d'injection sont survenues généralement au cours du premier mois de traitement. Leur durée moyenne était d'environ 3 à 5 jours. La majorité des réactions au site d'injection dans les groupes traités par Enbrel n'a nécessité aucun traitement. La majorité des patients ayant reçu un traitement ont reçu des préparations topiques telles que des corticoïdes ou des antihistaminiques oraux. Par ailleurs, certains patients ont développé des réactions « de rappel » caractérisées par l'apparition d'une réaction cutanée au site d'injection le plus récent accompagnée de réactions cutanées aux sites d'injections précédents. Ces réactions étaient généralement transitoires et ne sont pas réapparues lors de la poursuite du traitement.

Au cours des essais contrôlés chez les patients atteints de psoriasis en plaques, environ 13,6 % des patients traités par Enbrel ont développé des réactions au site d'injection par rapport à 3,4 % des patients sous placebo au cours des 12 premières semaines de traitement.

Infections graves

Au cours des essais contre placebo, aucune augmentation de l'incidence des infections graves (fatales, mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une administration intraveineuse d'antibiotiques) n'a été observée. Des infections graves sont survenues chez 6,3 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel jusqu'à 48 mois. Ces infections incluaient abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, zona, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection des voies urinaires, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par le méthotrexate en monothérapie, soit par Enbrel associé au méthotrexate, les taux d'infections graves étaient similaires parmi les groupes de traitement. Cependant, il ne peut être exclu que l'association d'Enbrel au méthotrexate puisse être associée à une augmentation du taux d'infections.

Il n'y a pas eu de différence dans les taux d'infection parmi les patients traités avec Enbrel et ceux sous placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contrôlés contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient cellulite, gastro-entérite, pneumonie, cholécystite, ostéomyélite, gastrite, appendicite, fasciite à streptocoque, myosite, choc septique, diverticulite et abcès. Au cours des essais en double aveugle et en ouvert dans le rhumatisme psoriasique, il a été rapporté un cas d'infection grave (pneumonie).

Des infections graves ou fatales ont été rapportées lors de l'utilisation d'Enbrel ; les agents pathogènes identifiés sont des bactéries, des mycobactéries (y compris le bacille de la tuberculose), des virus et des champignons. Certaines sont apparues quelques semaines après le début du traitement par Enbrel chez des patients ayant des affections sous-jacentes (par exemple diabète, insuffisance cardiaque congestive, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement par Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel, notamment des infections fongiques invasives, parasitaires (dont celles à protozoaires), virales (dont zona), bactériennes (dont *Listeria* et *Legionella*), et mycobactériennes atypiques. Selon des données combinées des essais cliniques, l'incidence globale des infections opportunistes a été de 0,09 % chez les 15 402 sujets ayant reçu Enbrel. Le taux d'événements rapportés à l'exposition était de 0,06 événement pour 100 patient-années. Environ la moitié des cas d'infections opportunistes rapportés dans le monde après commercialisation étaient des infections fongiques invasives. Les infections fongiques invasives les plus fréquemment rapportées concernaient *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, et *Histoplasma*. Plus de la moitié des décès liés à des infections opportunistes était due à des infections fongiques invasives.

La majorité des cas de décès concernait des patients atteints de pneumonie à *Pneumocystis*, d'infection fongique systémique non spécifiée, ou d'aspergillose (voir rubrique 4.4).

Auto-anticorps

Des analyses sanguines à la recherche d'auto-anticorps ont été réalisées à différents moments chez les patients adultes. Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels le taux d'anticorps anti-nucléaires (AAN) a été mesuré, le pourcentage de patients ayant développé de nouveaux AAN positifs ($\geq 1:40$) était plus élevé chez les patients traités par Enbrel (11 %) que chez les patients sous placebo (5 %). Le pourcentage de patients ayant développé de nouveaux anticorps anti-ADN double brin positifs était aussi plus élevé par dosage radio-immunologique (15% des patients traités par Enbrel contre 4 % des patients sous placebo) et par recherche sur *Crithidia lucilliae* (3 % des patients traités par Enbrel contre 0 % des patients sous placebo). La proportion de patients traités par Enbrel ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire par rapport aux patients sous placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

De rares cas de patients (y compris ceux ayant un facteur rhumatoïde positif), ayant développé d'autres auto-anticorps associés à un syndrome lupique ou à des éruptions compatibles sur le plan clinique et après biopsie, avec un lupus cutané subaigu ou un lupus discoïde, ont été rapportés.

Pancytopénie et anémie aplasique

Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'anémie aplasique ont été rapportés, dont certains d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Pneumopathie interstitielle diffuse

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,06 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse a été de 0,47 % (peu fréquent). Après commercialisation, des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains d'issue fatale.

Traitement concomitant avec l'anakinra

Dans les études où les patients adultes ont reçu un traitement concomitant par Enbrel et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à Enbrel en monothérapie et 2 % des patients (3/139) ont développé une neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 1\ 000/\text{mm}^3$). Tandis qu'il présentait une neutropénie, un patient a développé une cellulite qui a guéri après hospitalisation (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Élévation des enzymes hépatiques

Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,54 % (peu fréquent). Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques a été de 4,18 % (fréquent).

Hépatite auto-immune

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,02 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune a été de 0,24 % (peu fréquent).

Population pédiatrique

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

En général, les événements indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont été similaires en fréquence et en nature à ceux observés chez les patients adultes. Les différences par rapport aux adultes et les autres particularités sont décrites dans les paragraphes suivants.

Les types d'infections rapportés dans les essais cliniques chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 2 à 18 ans étaient généralement légers à modérés et similaires aux types d'infections communément observés dans les populations pédiatriques ambulatoires. Les événements indésirables sévères rapportés ont été des varicelles avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle (voir également rubrique 4.4), appendicite, gastro-entérite, dépression / trouble de la personnalité, ulcère cutané, œsophagite / gastrite, choc septique à streptocoque du groupe A, diabète de type I et infection d'une plaie post-opératoire et du tissu mou.

Dans une étude chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 4 à 17 ans, 43 des 69 enfants (62 %) ont présenté une infection en recevant Enbrel pendant les 3 mois de l'étude (partie 1 en ouvert) et la fréquence ainsi que la sévérité des infections étaient similaires chez les 58 patients ayant poursuivi l'étude d'extension en ouvert pendant 12 mois. Les types et la proportion des événements indésirables chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques d'Enbrel chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et étaient en majorité d'intensité légère. Plusieurs événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les 69 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant reçu Enbrel pendant 3 mois par rapport aux 349 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il s'agissait de céphalées (19 % des patients, 1,7 événement par patient-année), nausées (9 %, 1,0 événement par patient-année), douleurs abdominales (19 %, 0,74 événement par patient-année), et vomissements (13 %, 0,74 événement par patient-année).

Quatre cas de syndrome d'activation macrophagique ont été rapportés au cours des essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique.

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

Au cours d'une étude sur 48 semaines réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans et atteints de psoriasis en plaques pédiatrique, les événements indésirables rapportés ont été similaires à ceux observés dans les études antérieures réalisées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucune dose limite toxique n'a été observée durant les essais cliniques menés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose de charge intraveineuse de 32 mg/m², suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m² administrées deux fois par semaine. Un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde s'est auto-administré par erreur 62 mg d'Enbrel par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant trois semaines sans présenter d'effets indésirables. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF α), Code ATC : L04AB01

Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. Des taux élevés de TNF sont également retrouvés dans les membranes synoviales et les plaques de psoriasis des patients atteints de rhumatisme psoriasique, et dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Dans le psoriasis en plaques, l'infiltration par les cellules inflammatoires, y compris les cellules T, conduit à une augmentation des taux de TNF dans les lésions psoriasiques, comparativement aux taux observés au niveau des zones non atteintes de la peau. L'etanercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface inhibant ainsi l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine sont des cytokines pro-inflammatoires qui lient deux récepteurs distincts à la surface des cellules : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55-kilodaltons (p55) et de 75-kilodaltons (p75). Ces deux TNFR existent naturellement sous des formes membranaires et solubles. On pense que les TNFR solubles régulent l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine existent principalement sous forme d'homotrimères, leur activité biologique étant dépendante de la réticulation des TNFR à la surface des cellules. Les récepteurs dimères solubles tels qu'etanercept présentent une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères et sont des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires. En outre, l'utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

Mécanisme d'action

La majorité des atteintes articulaires de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante, et des atteintes cutanées du psoriasis en plaques est médiée par des molécules pro-inflammatoires qui appartiennent à un réseau contrôlé par le TNF. Le mécanisme d'action supposé d'etanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNFR de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. Etanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

Efficacité et sécurité cliniques

Cette rubrique présente les données issues de quatre études contrôlées randomisées chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, d'une étude chez l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique, d'une étude chez l'adulte atteint de spondylarthrite ankylosante, de deux études chez l'adulte atteint de spondyloarthrite axiale non radiographique, de quatre études chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques, de trois études dans l'arthrite juvénile idiopathique et d'une étude chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, présentant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond antirhumatismaux (DMARD). Des doses de 10 mg ou 25 mg d'Enbrel ou du placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Les résultats de cet essai contrôlé ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, à l'aide des critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR).

Les réponses ACR 20 et ACR 50 étaient supérieures chez les patients traités par Enbrel par rapport au placebo à 3 et 6 mois (ACR 20 : Enbrel 62 % et 59 %, placebo 23 % et 11 % à 3 et 6 mois, respectivement ; ACR 50 : Enbrel 41 % et 40 %, placebo 8 % et 5 % à 3 et 6 mois, respectivement ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps d'évaluation pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

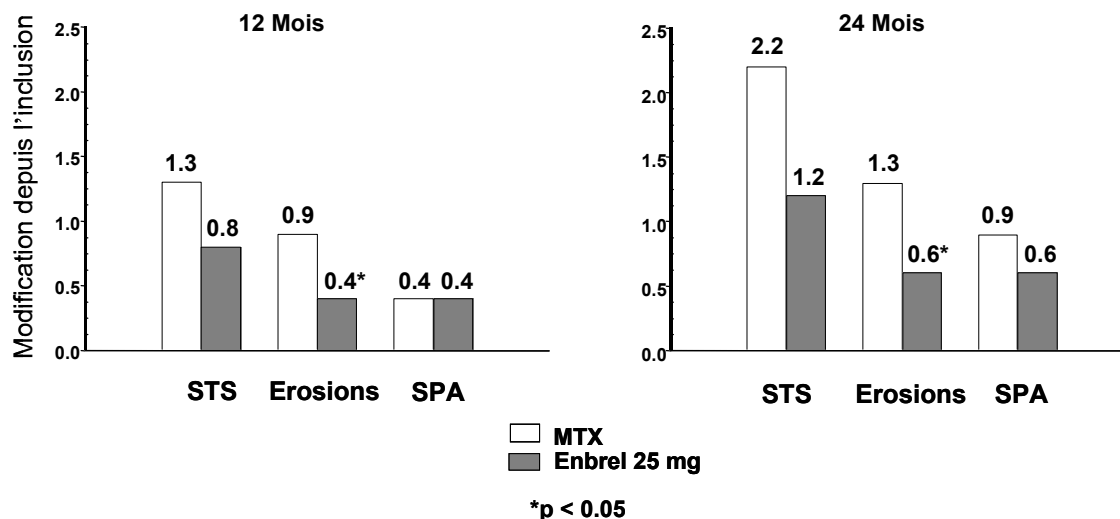
Environ 15 % des sujets recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5 % des sujets du bras placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment toujours obtenues dans les 3 mois. Une réponse dose-dépendante a été observée ; les résultats avec 10 mg étaient intermédiaires entre le placebo et 25 mg. Enbrel était significativement supérieur au placebo sur tous les items des critères ACR, ainsi que sur les autres mesures d'activité de la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la raideur matinale. L'échelle HAQ (Health Assessment Questionnaire), incluant le handicap, l'activité, l'état mental, l'état général, l'état des fonctions articulaires, a été évaluée tous les 3 mois pendant l'essai. Tous les sous-domaines de l'échelle HAQ ont été améliorés chez les patients traités par Enbrel par rapport aux témoins à 3 et 6 mois.

Après l'arrêt d'Enbrel, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. Selon les résultats des études en ouvert, la reprise du traitement par Enbrel après des arrêts allant jusqu'à 24 mois, a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant Enbrel sans interruption de traitement. Des réponses stables et durables ont été observées chez des patients recevant Enbrel sans interruption jusqu'à 10 ans dans les essais thérapeutiques d'extension en ouvert.

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate au cours d'une étude randomisée, contrôlée contre comparateur actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère d'évaluation principal, chez 632 patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde active (de durée < 3 ans) qui n'avaient jamais reçu de traitement par méthotrexate. Des doses de 10 mg ou de 25 mg d'Enbrel ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine jusqu'à 24 mois. Les doses de méthotrexate ont été augmentées de 7,5 mg/semaine à 20 mg/semaine maximum au cours des 8 premières semaines de l'essai et maintenues jusqu'à 24 mois. Avec Enbrel 25 mg l'amélioration clinique, y compris le délai d'action sous 2 semaines, a été similaire à celle observée lors des essais précédents, et s'est maintenue jusqu'à 24 mois. A l'inclusion, les patients avaient un degré d'invalidité modéré, avec des scores moyens de HAQ de 1,4 à 1,5. Le traitement par Enbrel à 25 mg a entraîné une amélioration importante à 12 mois, avec environ 44 % de patients obtenant un score de HAQ normal (moins de 0,5). Ce bénéfice a été maintenu la deuxième année de cette étude.

Dans cette étude, les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiographiquement et exprimés en modification du Score Total de Sharp (STS) et de ses composants; le score d'érosion et le Score de Pincement Articulaire (SPA). Les radiographies des mains/poignets et pieds ont été lues à l'inclusion puis à 6, 12 et 24 mois. La dose de 10 mg d'Enbrel a eu constamment moins d'effet sur les dommages structuraux que la dose de 25 mg. Enbrel à 25 mg a été significativement supérieur au méthotrexate pour les scores d'érosion, à la fois à 12 et 24 mois. Les différences entre le groupe méthotrexate et le groupe Enbrel à 25 mg pour le STS et le SPA n'étaient pas statistiquement significatives. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

**PROGRESSION RADIOGRAPHIQUE: COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE
CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE D'ANCIENNETÉ
< 3 ANS**



Dans une autre étude contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, randomisée, l'efficacité clinique, la sécurité, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel en monothérapie (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate en monothérapie (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane de 20 mg) ou Enbrel associé au méthotrexate débutés simultanément, ont été comparées chez 682 patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (médiane 5 ans) et qui avaient eu une réponse insuffisante à au moins 1 traitement de fond antirhumatismal (DMARD) autre que le méthotrexate.

Les patients traités par Enbrel associé au méthotrexate avaient des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ainsi qu'une amélioration des scores DAS et HAQ significativement plus élevées à la fois à 24 et 52 semaines, comparativement aux patients de chacun des groupes en monothérapie (résultats présentés dans le tableau ci-dessous). Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS

Critère d'évaluation	Méthotrexate (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Méthotrexate (n = 231)
Réponses ACR^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,ϕ
DAS			
Score à l'inclusion ^b	5,5	5,7	5,5
Score semaine 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Rémission ^c	14 %	18 %	37 % †,ϕ
HAQ			
Inclusion	1,7	1,7	1,8
Semaine 52	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

a : les patients qui n'avaient pas terminé les 12 mois de l'étude ont été considérés comme non-répondeurs

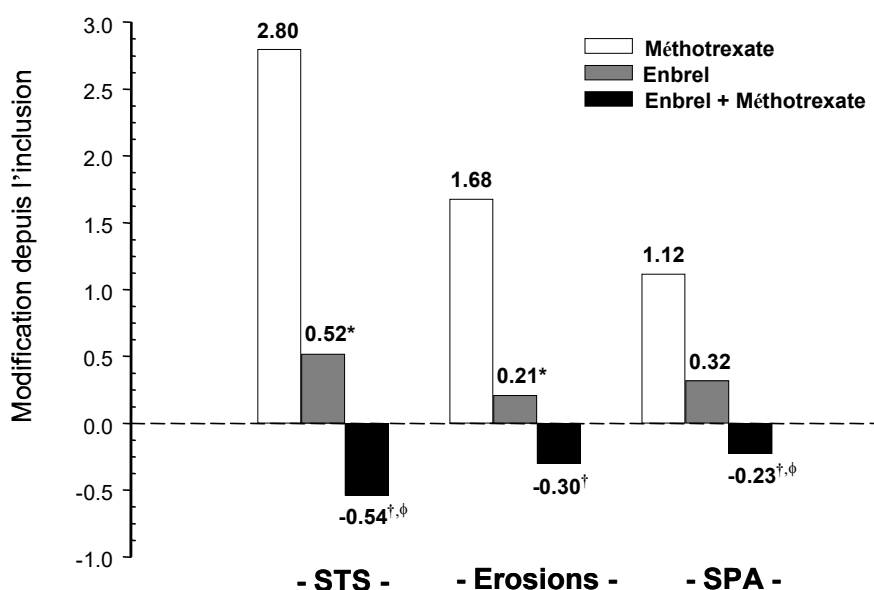
b : les valeurs du Disease Activity Score (DAS) sont des moyennes.

c : la rémission est définie par un DAS <1,6

Valeurs de p lors des comparaisons appariées : † = p < 0,05 pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et ϕ = p < 0,05 pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

L'évolution radiographique à 12 mois était significativement moins importante dans le groupe Enbrel que dans le groupe méthotrexate, alors que l'association était significativement meilleure que chacune des monothérapies pour ralentir l'évolution radiographique (voir figure ci-dessous).

EVOLUTION RADIOGRAPHIQUE: COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS (RÉSULTATS À 12 MOIS)



Valeurs de p lors des comparaisons appariées : * = $p < 0,05$ pour les comparaisons d'Enbrel vs méthotrexate, † = $p < 0,05$ pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et $\phi = p < 0,05$ pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

Dans une analyse où tous les patients sortis prématurément de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS $\leq 0,5$) à 24 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel associé au méthotrexate, comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie (respectivement 62 %, 50 % et 36 % ; $p < 0,05$). La différence entre Enbrel en monothérapie et le méthotrexate en monothérapie a également été significative ($p < 0,05$). Parmi les patients ayant terminé la totalité des 24 mois de traitement dans l'étude, les taux de patients sans aggravation étaient respectivement de 78 %, 70 % et 61 %.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg par voie SC) administrée une fois par semaine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo chez 420 patients atteints de PR active. Dans cette étude, 53 patients ont reçu du placebo, 214 patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine et 153 patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine. Les profils d'efficacité et de sécurité des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la semaine 8 sur les signes et symptômes de la PR ; à la semaine 16, la comparabilité (non-infériorité) entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée.

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, chez 205 patients atteints de rhumatisme psoriasique. Les patients étaient âgés de 18 à 70 ans et souffraient d'un rhumatisme psoriasique actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses) dans au moins l'une de ces formes : (1) atteinte interphalangienne distale (AID) ; (2) polyarthrite (absence de nodules rhumatoïdes et présence de psoriasis) ; (3) arthropathie

destructrice ; (4) rhumatisme psoriasique asymétrique ; ou (5) ankylose vertébrale de type inflammatoire. Les patients avaient également des plaques de psoriasis constituant une lésion dont le diamètre devait être ≥ 2 cm. Les patients étaient préalablement traités avec des AINS (86 %), des DMARD (80 %), et des corticoïdes (24 %). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient poursuivre le méthotrexate à une dose constante ≤ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (d'après les études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo étaient administrées par voie SC deux fois par semaine pendant 6 mois. A la fin de l'étude en double aveugle, les patients pouvaient entrer dans une étude d'extension en ouvert à long terme pour une durée totale allant jusqu'à 2 ans.

Les réponses cliniques ont été exprimées en pourcentages de patients atteignant une réponse ACR 20, 50 et 70 et en pourcentages d'amélioration du Critère de Réponse du Rhumatisme Psoriasique (PsARC). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

**REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE RHUMATISME
PSORIASIQUE DANS L'ESSAI CONTROLE CONTRE PLACEBO**

Réponse du rhumatisme psoriasique	Pourcentage de patients	
	Placebo (n = 104)	Enbrel ^a (n = 101)
ACR 20		
Mois 3	15	59 ^b
Mois 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mois 3	4	38 ^b
Mois 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mois 3	0	11 ^b
Mois 6	1	9 ^c
PsARC		
Mois 3	31	72 ^b
Mois 6	23	70 ^b

a : Enbrel 25 mg SC deux fois par semaine

b : $p < 0,001$, Enbrel vs placebo

c : $p < 0,01$, Enbrel vs placebo

Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles dès la première visite (à 4 semaines) et se maintenaient pendant les 6 mois de traitement. Enbrel a été significativement meilleur que le placebo sur tous les paramètres évaluant l'activité de la maladie ($p < 0,001$), et les réponses étaient similaires avec et sans traitement concomitant par le méthotrexate. La qualité de vie des patients atteints de rhumatisme psoriasique a été évaluée à plusieurs moments à l'aide de l'indice de handicap du questionnaire HAQ. L'indice de handicap était significativement amélioré à tous les temps d'évaluation chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$).

Les modifications radiographiques ont été évaluées dans l'étude sur le rhumatisme psoriasique. Des radiographies des mains et des poignets ont été réalisées à l'inclusion et aux mois 6, 12 et 24. Le STS modifié à 12 mois est présenté dans le tableau ci-dessous. Dans une analyse où tous les patients sortis de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS $\leq 0,5$) à 12 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo (respectivement 73 % vs 47 %, $p \leq 0,001$). L'effet d'Enbrel sur l'aggravation radiographique était maintenu chez les patients qui poursuivaient le traitement au cours de la deuxième année. Le ralentissement des dommages structuraux articulaires périphériques était observé chez des patients ayant une atteinte polyarticulaire symétrique.

**EVOLUTION ANNUALISEE MOYENNE (ET) DU Score Total DE Sharp DEPUIS
L'INCLUSION**

	Placebo (n = 104)	Étanercept (n = 101)
Temps Mois 12	1,00 (0,29)	- 0,03 (0,09) ^a

ET = erreur type.

a. p = 0,0001.

Les capacités fonctionnelles ont été améliorées avec le traitement par Enbrel pendant la période en double aveugle, et ce bénéfice a été maintenu au cours de l'exposition à long terme jusqu'à 2 ans.

Dans la forme axiale du rhumatisme psoriasique, proche de la spondylarthrite ankylosante, et dans la forme mutilante, les preuves d'efficacité d'Enbrel sont insuffisantes en raison du nombre trop faible de patients étudiés.

Aucune étude n'a été effectuée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique avec le schéma posologique de 50 mg une fois par semaine. Les preuves de l'efficacité du schéma posologique d'une fois par semaine dans cette population de patients reposent sur des données provenant d'une étude chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante

L'efficacité d'Enbrel dans la spondylarthrite ankylosante a été évaluée dans 3 études, randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Au total, 401 patients ont été recrutés dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a recruté des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (EVA) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores EVA ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs EVA pour la dorsalgie nocturne et la dorsalgie totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des DMARD, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses stables. Les patients présentant une ankylose complète de la colonne vertébrale n'ont pas été inclus dans l'étude. Des doses de 25 mg d'Enbrel (déterminées lors des études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois chez 138 patients.

Le critère principal d'efficacité (ASAS 20) consistait en une amélioration ≥ 20 % d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis : évaluations globales par le patient, dorsalgie, BASFI et inflammation) et en l'absence d'aggravation du domaine restant. Les réponses ASAS 50 et ASAS 70 consistaient en des améliorations respectives de 50 % et 70 % sur les mêmes critères.

Par rapport au placebo, le traitement par Enbrel a démontré des améliorations significatives des réponses ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 dès la deuxième semaine après l'initiation du traitement.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE AU COURS D'UN ESSAI CONTRÔLÉ CONTRE PLACEBO		
	Pourcentage de Patients	
Réponse de la Spondylarthrite Ankylosante	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 semaines	22	46 ^a
3 mois	27	60 ^a
6 mois	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semaines	7	24 ^a
3 mois	13	45 ^a
6 mois	10	42 ^a
ASAS 70		
2 semaines	2	12 ^b
3 mois	7	29 ^b
6 mois	5	28 ^b
a : p < 0,001, Enbrel vs placebo b : p = 0,002, Enbrel vs Placebo		

Parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques sont apparues dès la première visite (2 semaines) et se sont maintenues au cours des 6 mois de traitement. Les réponses étaient similaires chez les patients qui, à l'inclusion, recevaient ou non des traitements concomitants.

Des résultats similaires ont été obtenus au cours des 2 essais d'effectifs moins importants réalisés dans la spondylarthrite ankylosante.

Dans une quatrième étude, la sécurité et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections SC de 25 mg) administré une fois par semaine versus Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo menée chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de sécurité et d'efficacité des schémas posologiques de 50 mg une fois par semaine et de 25 mg deux fois par semaine ont été similaires.

Patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique

Étude 1

L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée au cours d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines en double aveugle. L'étude a évalué 215 patients adultes (population en intention de traiter modifiée) atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme répondant aux critères de classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères New York modifiés pour la SA. Les patients devaient également présenter une réponse inadéquate ou une intolérance à deux AINS ou plus. Au cours de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine ou un placebo pendant 12 semaines. Le critère principal d'efficacité (ASAS 40) consistait en une amélioration de 40 % d'au moins trois des quatre domaines ASAS sans aggravation du domaine restant. La période de traitement en double aveugle était suivie d'une période de traitement en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine pendant une durée complémentaire pouvant aller jusqu'à 92 semaines. Des IRM de l'articulation sacro-iliaque et de la colonne vertébrale ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Par rapport au placebo, le traitement par Enbrel a montré une amélioration statistiquement significative des réponses ASAS 40, ASAS 20 et ASAS 5/6. Une amélioration significative de la

rémission partielle ASAS et de la réponse BASDAI 50 a également été observée. Les résultats obtenus à la semaine 12 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Réponse d'efficacité dans l'étude sur la SpA axiale NR contrôlée contre placebo : pourcentage de patients ayant atteint les critères d'évaluation

Réponses cliniques en double aveugle à la semaine 12	Placebo N = 106 à 109*	Enbrel N = 103 à 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Rémission partielle ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Des données complètes n'ont pas pu être obtenues pour chaque critère d'évaluation chez tous les patients

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

*** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a : $p < 0,001$, b : $< 0,01$ et c : $< 0,05$ respectivement entre Enbrel et le placebo

A la semaine 12, une amélioration statistiquement significative du score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pour l'articulation sacro-iliaque (ASI) mesurée par IRM a été observée chez les patients recevant Enbrel. La variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale était de 3,8 pour les patients traités par Enbrel (n = 95) contre 0,8 pour les patients ayant reçu le placebo (n = 105) ($p < 0,001$). A la semaine 104, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du score SPARCC mesuré par IRM pour tous les patients traités par Enbrel était de 4,64 pour l'ASI (n=153) et de 1,40 pour la colonne vertébrale (n=154).

Par rapport au placebo, Enbrel a permis une amélioration significativement plus importante de la plupart des évaluations de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie liées à la santé entre l'inclusion et la semaine 12, y compris le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), le score sur l'état de santé général EuroQol 5D et la composante physique du score SF-36.

Chez les patients atteints de SpA axiale NR traités par Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles au moment de la première visite (2 semaines) et ont été maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique liées à la santé ont été également maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les données de ces 2 années n'ont pas révélé de nouveaux signaux de sécurité. À la semaine 104, 8 sujets ont progressé vers un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

Étude 2

Cette étude sur 3 périodes, multicentrique, en ouvert, de phase IV, a permis d'évaluer l'arrêt et la reprise du traitement par Enbrel chez des patients atteints de SpA axiale NR active ayant obtenu une réponse adéquate (maladie inactive définie par un score d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante [ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score] protéine C réactive [CRP] inférieur à 1,3) après 24 semaines de traitement.

209 patients adultes atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme des patients répondant aux critères de classification de la Société internationale de spondylarthrite (ASAS) de la spondyloarthrite axiale (mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA), présentant des résultats positifs à l'IRM (inflammation active à l'IRM suggérant fortement une sacro-iliite associée à une SpA) et/ou une CRP-hs positive (définie comme une protéine C réactive ultrasensible [CRP-hs] > 3 mg/l) et des symptômes actifs définis par un ASDAS-CRP supérieur ou égal à 2,1 lors de la visite de sélection, ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine en ouvert ainsi qu'un traitement de fond par AINS à dose stable, à dose anti-inflammatoire optimale tolérée pendant 24 semaines durant la Période 1. Les patients devaient également présenter une réponse inadéquate ou une intolérance à deux AINS ou plus. À la semaine 24, 119 (57 %) patients ont atteint le stade de maladie inactive et sont entrés dans la phase d'arrêt de traitement de 40 semaines de la Période 2, au

cours de laquelle les sujets ont arrêté le traitement par etanercept, tout en conservant l'AINS en traitement de fond. La principale mesure de l'efficacité était la survenue d'une poussée (définie par un ASDAS-vitesse de sédimentation (VS) supérieur ou égal à 2,1) dans les 40 semaines suivant l'arrêt d'Enbrel. Les patients qui ont présenté des poussées ont été retraités avec Enbrel à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines (Période 3).

Au cours de la Période 2, la proportion de patients ayant présenté ≥ 1 poussée est passée de 22 % (25/112) à la semaine 4 à 67 % (77/115) à la semaine 40. Dans l'ensemble, 75 % (86/115) des patients ont présenté une poussée à différents moments au cours des 40 semaines suivant l'arrêt d'Enbrel.

L'objectif secondaire principal de l'Étude 2 était le délai d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'Enbrel ainsi que le délai d'apparition d'une poussée chez les patients de l'Étude 1 ayant satisfait aux critères d'éligibilité de la phase d'arrêt de l'Étude 2 et ayant poursuivi le traitement par Enbrel.

Le délai médian d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'Enbrel était de 16 semaines (IC à 95 % : 13-24 semaines). Moins de 25 % des patients de l'Étude 1 qui n'ont pas eu d'arrêt de traitement ont présenté une poussée sur l'équivalent de 40 semaines comme dans la Période 2 de l'Étude 2. Le délai d'apparition d'une poussée était significativement plus court chez les sujets ayant arrêté le traitement par Enbrel (Étude 2) que chez ceux ayant reçu un traitement continu par etanercept (Étude 1), $p < 0,0001$.

Sur les 87 patients entrés dans la Période 3 et ayant été retraités par Enbrel à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines, 62 % (54/87) ont de nouveau atteint le stade de maladie inactive, et 50 % d'entre eux l'ont atteint en 5 semaines (IC à 95 % : 4-8 semaines).

Patients adultes atteints de psoriasis en plaques

L'utilisation d'Enbrel est recommandée chez les patients définis à la rubrique 4.1. Les patients « en échec » dans la population cible sont définis comme présentant une réponse insuffisante (PASI < 50 ou PGA insatisfaisant), ou une aggravation de la maladie au cours du traitement avec au moins l'un des trois traitements systémiques majeurs disponibles utilisés à une posologie adéquate pendant une durée suffisamment longue pour évaluer la réponse au traitement.

L'efficacité d'Enbrel versus les autres traitements systémiques chez les patients avec un psoriasis modéré à sévère (répondeurs aux autres traitements systémiques) n'a pas été évaluée dans des études comparant directement Enbrel aux autres traitements systémiques. A la place, la sécurité et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours de quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les quatre études était la proportion de patients dans chaque groupe de traitement qui atteignait le PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75 % du score Psoriasis Area and Severity Index) à 12 semaines.

L'Étude 1 était une étude de phase II chez des patients âgés d'au moins 18 ans et présentant un psoriasis en plaques actif mais cliniquement stable atteignant au moins 10 % de la surface corporelle. Cent douze (112) patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 25 mg d'Enbrel ($n = 57$) ou du placebo ($n = 55$) deux fois par semaine pendant 24 semaines.

L'Étude 2 a évalué 652 patients atteints de psoriasis en plaques chronique avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un score PASI ≥ 10 au moment de la sélection. Enbrel a été administré à des doses de 25 mg une fois par semaine, 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Au cours des 12 premières semaines de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu un placebo ou l'une des trois doses d'Enbrel décrites ci-dessus. Après 12 semaines de traitement, les patients du groupe placebo ont commencé le traitement en aveugle par Enbrel (25 mg deux fois par semaine) ; les patients dans les groupes de traitement actif ont continué jusqu'à la semaine 24, à la dose à laquelle ils avaient été initialement randomisés.

L'Étude 3 a évalué 583 patients et les critères d'inclusion étaient les mêmes que dans l'Étude 2. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 25 mg ou de 50 mg d'Enbrel, ou un placebo, deux fois

par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine en ouvert pendant 24 semaines supplémentaires.

L'Étude 4 a évalué 142 patients et les critères d'inclusion étaient similaires à ceux des Études 2 et 3. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 50 mg d'Enbrel ou un placebo une fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine en ouvert pendant 12 semaines supplémentaires.

Dans l'Étude 1, le groupe traité par Enbrel avait une proportion significativement plus élevée de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 12 (30 %) par rapport au groupe sous placebo (2 %) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56 % des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 par rapport à 5 % des patients sous placebo. Les résultats principaux des Études 2, 3 et 4 sont présentés ci-dessous.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS DANS LES ETUDES 2, 3 ET 4

Réponse (%)	----- Etude 2-----					----- Etude 3-----			----- Etude 4-----		
	Placebo n = 166 sem 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 sem 12	-----Enbrel----		Placebo n = 46 sem 12	-----Enbrel----	
		25 mg 2 fois/sem	50 mg 2 fois/sem	25 mg 2 fois/ sem	50 mg 2 fois/ sem		50 mg 1 fois/ sem	50 mg 1 fois/ Sem			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparé au placebo

a : Aucune comparaison statistique versus placebo n'a été faite à la semaine 24 dans les Études 2 et 4 étant donné que le groupe initialement sous placebo a commencé à recevoir Enbrel 25 mg deux fois/sem ou 50 mg une fois/sem à partir de la semaine 13 jusqu'à la semaine 24.

b : Dermatologist Static Global Assessment. Pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes, défini par 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5.

Parmi les patients atteints de psoriasis en plaques qui recevaient Enbrel, des réponses significatives comparativement au placebo sont apparues à la première visite (2 semaines) et ont été maintenues durant les 24 semaines de traitement.

L'Étude 2 comprenait également une période d'arrêt du traitement au cours de laquelle les patients qui avaient atteint une amélioration du PASI d'au moins 50 % à la semaine 24 arrêtaient le traitement. L'apparition d'un rebond (PASI \geq 150 % de la valeur à l'inclusion) et le délai de rechute (définie par la perte d'au moins la moitié de l'amélioration obtenue entre l'inclusion et la semaine 24) ont été évalués chez les patients qui n'étaient plus sous traitement. Au cours de la période sans traitement, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparus avec un délai médian de rechute de 3 mois. Aucun effet rebond de la maladie et aucun événement indésirable grave lié au psoriasis n'ont été

observés. Il existe des données démontrant le bénéfice de la reprise du traitement par Enbrel chez les patients qui répondaient initialement au traitement.

Dans l'Étude 3, la majorité des patients (77 %) qui étaient initialement randomisés à la dose de 50 mg deux fois par semaine et avaient vu leur dose d'Enbrel abaissée à 25 mg deux fois par semaine à la semaine 12 ont eu une réponse PASI 75 maintenue jusqu'à la semaine 36. Pour les patients qui recevaient 25 mg deux fois par semaine tout au long de l'étude, la réponse PASI 75 continuait de s'améliorer entre les semaines 12 et 36.

Dans l'Étude 4, le groupe traité par Enbrel avait une proportion plus élevée de patients avec une réponse PASI 75 à la semaine 12 (38 %) par rapport au groupe recevant le placebo (2 %) ($p < 0,0001$). Pour les patients qui recevaient 50 mg une fois par semaine tout au long de l'étude, les réponses d'efficacité ont continué de s'améliorer avec un PASI 75 à la semaine 24 atteignant 71 %.

Dans les études à long terme (jusqu'à 34 mois) et en ouvert au cours desquelles Enbrel a été administré sans interruption, les réponses cliniques étaient maintenues et la sécurité était comparable aux études à court terme.

Une analyse des données des essais cliniques n'a révélé aucune caractéristique de la maladie à l'inclusion qui pourrait conduire les cliniciens à sélectionner le type de posologie le plus approprié (intermittent ou continu). Par conséquent, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit reposer sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps anti-Enbrel

Des anticorps anti-etanercept ont été détectés dans le sérum de certains sujets traités par etanercept. Ces anticorps ont tous été non-neutralisants et sont généralement transitoires. Il semble qu'il n'y a aucune corrélation entre le développement d'anticorps et une réponse clinique ou des événements indésirables.

Chez les sujets traités par des doses autorisées d'etanercept dans des études cliniques d'une durée maximale de 12 mois, les taux cumulés d'anticorps anti-etanercept ont été approximativement de 6 % chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde, de 7,5 % chez les sujets présentant un rhumatisme psoriasique, de 2 % chez les sujets présentant une spondylarthrite ankylosante, de 7 % chez les sujets atteints de psoriasis, de 9,7 % chez les sujets atteints de psoriasis pédiatrique, et de 4,8 % chez les sujets présentant une arthrite juvénile idiopathique.

La proportion de sujets qui ont développé des anticorps anti-etanercept dans des essais à long terme (de 3,5 ans maximum) augmente avec le temps, comme attendu. Cependant, du fait de leur nature transitoire, l'incidence des anticorps détectés lors de chaque évaluation a été habituellement inférieure à 7 % chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde et chez ceux atteints de psoriasis.

Dans une étude à long terme dans le psoriasis où des patients ont reçu une dose de 50 mg deux fois par semaine pendant 96 semaines, l'incidence des anticorps observée lors de chaque évaluation a été d'environ 9 % maximum.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours d'une étude en deux parties, de 69 enfants présentant une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire avec différentes formes de début de la maladie (polyarthrite, pauciarthrite, origine systémique). Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 4 à 17 ans avec une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire d'intensité modérée à sévère, réfractaires ou intolérants au méthotrexate. Une dose stable d'un seul anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou de prednisone ($< 0,2$ mg/kg/jour ou 10 mg maximum) a été maintenue chez les patients. Dans la première partie de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg (maximum 25 mg par injection) d'Enbrel administré par voie sous-cutanée deux fois par semaine. Dans la deuxième partie de l'étude, les patients avec une réponse clinique à 90 jours ont été

randomisés pour soit rester sous Enbrel, soit recevoir un placebo pendant quatre mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration $\geq 30\%$ d'au moins trois des six critères de base du score ACR Pedi et une aggravation $\geq 30\%$ d'au plus un de ces critères, incluant le nombre d'articulations atteintes, la limitation des mouvements, les évaluations globales par le médecin et par le patient/parent, le handicap fonctionnel et la vitesse de sédimentation (vs). La rechute clinique était définie comme une aggravation $\geq 30\%$ de trois des six critères de base du score ACR Pedi et une amélioration $\geq 30\%$ d'au plus un de ces critères ainsi qu'un minimum de deux articulations atteintes.

Dans la première partie de l'étude, 51 des 69 patients (74 %) ont bénéficié d'une réponse clinique et ont été inclus dans la deuxième partie de l'étude. Dans la deuxième partie de l'étude, 6 des 25 patients (24 %) maintenus sous Enbrel ont eu une rechute clinique en comparaison à 20 sur 26 patients (77 %) sous placebo ($p=0,007$). A partir du début de la deuxième partie de l'étude, la médiane du délai de rechute clinique a été supérieure ou égale à 116 jours pour les patients ayant reçu Enbrel et 28 jours pour les patients sous placebo. Parmi les patients ayant bénéficié d'une réponse clinique à 90 jours et ayant été inclus dans la deuxième partie de l'étude, certains des patients maintenus sous Enbrel ont continué à s'améliorer entre le troisième mois et le septième mois alors que ceux sous placebo ne se sont pas améliorés.

Dans une étude d'extension de sécurité, en ouvert, 58 patients pédiatriques de l'étude mentionnée ci-dessus (à partir de l'âge de 4 ans au moment du recrutement) ont continué à recevoir Enbrel pour une durée allant jusqu'à 10 ans. Les taux d'événements indésirables graves et d'infections graves n'ont pas augmenté avec une exposition à long terme.

La sécurité à long terme d'une monothérapie par Enbrel ($n=103$), d'Enbrel plus méthotrexate ($n=294$) ou d'une monothérapie par le méthotrexate ($n=197$) a été évaluée pendant une période maximale de 3 ans dans un registre de 594 enfants âgés de 2 à 18 ans présentant une arthrite juvénile idiopathique, parmi lesquels 39 étaient âgés de 2 à 3 ans. En général, les infections ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par etanercept comparé au méthotrexate seul (3,8 contre 2 %), et les infections associées à l'utilisation d'etanercept ont été de nature plus sévère.

Dans une autre étude en ouvert à bras unique ($n=127$), 60 patients atteints d'une oligoarthritis extensive (OE) (15 patients âgés de 2 à 4 ans, 23 patients âgés de 5 à 11 ans et 22 patients âgés de 12 à 17 ans), 38 patients atteints d'une arthrite liée à l'enthésite (âgés de 12 à 17 ans), et 29 patients atteints d'une arthrite psoriasique (âgés de 12 à 17 ans) ont été traités par Enbrel à une dose de 0,8 mg/kg (50 mg maximum par injection) administrée une fois par semaine pendant 12 semaines. Dans chaque sous-type d'AJI, la majorité des patients a répondu aux critères de l'ACR Pedi 30 et a montré une amélioration clinique des critères d'évaluation secondaires tels que le nombre d'articulations douloureuses et l'évaluation globale du médecin. Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

Sur les 127 patients de l'étude mère, 109 ont participé à l'étude d'extension en ouvert et ont fait l'objet d'un suivi pendant 8 années supplémentaires, soit une durée totale allant jusqu'à 10 ans. À la fin de l'étude d'extension, 84/109 (77 %) patients avaient terminé l'étude ; 27 (25 %) prenaient activement Enbrel, 7 (6 %) avaient arrêté le traitement en raison d'une maladie faible/inactive ; 5 (5 %) avaient repris Enbrel après un arrêt antérieur du traitement ; et 45 (41 %) avaient arrêté Enbrel (mais restaient en observation) ; 25/109 (23 %) patients ont définitivement quitté l'étude. Les améliorations de l'état clinique obtenues dans l'étude mère ont été généralement maintenues pour tous les critères d'efficacité pendant toute la période de suivi. Les patients prenant activement Enbrel ont pu entrer dans une période d'arrêt-retraitement facultative une fois au cours de l'étude d'extension, en fonction de la réponse clinique évaluée par l'investigateur. 30 patients sont entrés dans la période d'arrêt du traitement. Il a été rapporté que 17 patients avaient présenté une poussée (définie comme une aggravation $\geq 30\%$ d'au moins 3 des 6 critères de l'ACR Pedi avec une amélioration $\geq 30\%$ d'au plus 1 des 6 critères restants et un minimum de 2 articulations atteintes) ; le délai médian de poussée après l'arrêt d'Enbrel a été de 190 jours. 13 patients ont été re-traités et le délai médian de re-traitement après l'arrêt a été estimé à 274 jours. En raison du faible nombre de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans l'étude mère.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique pour évaluer les effets de la poursuite du traitement par Enbrel chez les patients non répondeurs dans un délai de 3 mois après l'initiation du traitement par Enbrel. En outre, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de la diminution de la dose recommandée d'Enbrel après une utilisation à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo réalisée chez 211 patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (défini par un score sPGA \geq 3, une surface cutanée atteinte \geq 10 %, et un PASI \geq 12). Les patients éligibles avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

Les patients ont reçu soit Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) soit le placebo une fois par semaine pendant 12 semaines. A la semaine 12, davantage de patients étaient répondeurs (exemple : PASI 75) dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo.

RESULTATS A 12 SEMAINES DANS LE PSORIASIS EN PLAQUES PEDIATRIQUE

	Enbrel 0,8 mg/kg une fois par semaine (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "blanchi" ou "quasi blanchi", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Abréviation: sPGA-évaluation globale statique par le médecin

a : p < 0,0001 comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients ont reçu Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires. Les réponses observées pendant la période en ouvert étaient similaires à celles observées pendant la période en double aveugle.

Pendant une période randomisée d'arrêt, un nombre significativement plus élevé de patients re-randomisés dans le groupe placebo a présenté une rechute (perte de la réponse au PASI 75) en comparaison aux patients re-randomisés dans le groupe Enbrel. En traitement continu, les réponses étaient maintenues jusqu'à 48 semaines.

La sécurité et l'efficacité à long terme d'Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine ont été évaluées dans une étude d'extension en ouvert chez 181 sujets pédiatriques atteints de psoriasis en plaques pendant une période maximale de 2 ans après l'étude de 48 semaines décrite ci-dessus. L'expérience à long terme avec Enbrel était généralement comparable à celle de l'étude initiale de 48 semaines et n'a révélé aucune nouvelle donnée de sécurité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations sériques d'etanercept ont été déterminées par la méthode immuno-enzymatique ELISA, qui détecte les produits de dégradation réagissant au dosage ELISA ainsi que la molécule mère.

Absorption

L'etanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutanée, atteignant une concentration maximale environ 48 heures après administration unique. La biodisponibilité absolue est de 76 %. Avec deux doses par semaine, on peut s'attendre à ce que les concentrations à l'état d'équilibre représentent environ deux fois celles que l'on mesure après administration unique. Après l'administration unique, par voie sous-cutanée, de 25 mg d'Enbrel, la concentration sérique maximale moyenne observée chez les volontaires sains était de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, l'aire sous la courbe étant de $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une C_{max} de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une ASC partielle (ASC) de 297 mgh/l vs 316 mgh/l pour la dose de 50 mg d'Enbrel une fois par semaine ($n = 21$) vs 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine ($n = 16$) respectivement. Dans une étude en ouvert, croisée, avec administration unique de deux posologies différentes chez des volontaires sains, il a été démontré que l'administration d'une injection unique de 50 mg/ml d'etanercept était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'état d'équilibre ont été de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ et de $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ respectivement pour Enbrel 50 mg une fois par semaine ($n = 154$) et pour Enbrel 25 mg deux fois par semaine ($n = 148$).

Distribution

La courbe de concentration d'etanercept en fonction du temps est biexponentielle. Le volume de distribution central d'etanercept est de 7,6 l, alors que le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 10,4 l.

Élimination

L'etanercept est éliminé lentement par l'organisme. Sa demi-vie est longue, environ 70 heures. Sa clairance est d'environ 0,066 l/h chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soit un peu moins que celle observée chez les volontaires sains (0,11 l/h). De plus, la pharmacocinétique d'Enbrel chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques est similaire.

Il n'existe apparemment aucune différence pharmacocinétique entre les hommes et les femmes.

Linéarité

La recherche d'une proportionnalité par rapport à la dose administrée n'a pas fait l'objet d'une évaluation particulière, mais il n'existe aucun signe de saturation de la clairance dans l'intervalle des posologies proposées.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Bien que l'on détecte de la radioactivité dans les urines après l'administration d'etanercept radiomarqué à des patients et à des volontaires sains, aucune augmentation des concentrations d'etanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë. La présence d'une insuffisance rénale ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Insuffisance hépatique

Aucune augmentation des concentrations d'etanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Personnes âgées

L'analyse des concentrations sériques d'etanercept dans le cadre des études de pharmacocinétique de population a été étudiée pour mesurer l'impact du grand âge. La clairance et le volume estimés chez les patients âgés de 65 à 87 ans étaient comparables aux estimations obtenues chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

Dans un essai d'Enbrel dans l'arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire, 69 patients (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,4 mg d'Enbrel/kg deux fois par semaine pendant trois mois. Les courbes de concentration sériques étaient similaires à celles que l'on observe chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les enfants les plus jeunes (âgés de 4 ans) ont eu une clairance réduite (clairance augmentée quand elle est ajustée au poids) par rapport aux enfants plus âgés (âgés de 12 ans) et aux adultes. Une modélisation des dosages suggère que les enfants plus âgés (10 à 17 ans) auront des taux sériques proches de ceux des adultes, et que les plus jeunes enfants auront des taux notablement plus bas.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

Les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatrique (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) d'etanercept une fois par semaine jusqu'à 48 semaines. Les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre ont varié de 1,6 à 2,1 µg/ml aux semaines 12, 24 et 48. Ces concentrations moyennes chez les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatrique ont été similaires aux concentrations observées chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (traités par 0,4 mg/kg d'etanercept deux fois par semaine, jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine). Ces concentrations moyennes étaient similaires à celles observées chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par 25 mg d'etanercept deux fois par semaine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité d'Enbrel n'ont fait apparaître aucune dose limite toxique ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible. Au cours d'une batterie de tests réalisés in vitro et in vivo Enbrel a été considéré comme non génotoxique. Les études de carcinogénicité, et les évaluations standard de fertilité et de toxicité postnatales, n'ont pas pu être réalisées avec Enbrel à cause du développement d'anticorps neutralisants chez les rongeurs.

Enbrel n'a pas induit de mortalité ou de signe notable de toxicité chez la souris ou le rat à la dose de 2000 mg/kg en administration unique par voie sous-cutanée ou à la dose de 1000 mg/kg en injection unique par voie intraveineuse. Aucune dose limite toxique d'Enbrel ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible chez le singe cynomolgus n'ont été mises en évidence après administration deux fois par semaine, par voie sous-cutanée, pendant 4 à 26 semaines consécutives d'une dose de 15 mg/kg. Cette dose correspond à une ASC des concentrations plasmatiques 27 fois supérieure à celle obtenue chez l'homme à la dose recommandée de 25 mg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Chlorure de sodium
Chlorhydrate de L-arginine
Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (+ 2°C - + 8°C).

Ne pas congeler.

Enbrel peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant une durée maximum de quatre semaines, non renouvelable ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être éliminé s'il n'est pas utilisé dans les quatre semaines suivant le retrait du réfrigérateur.

Conserver les seringues pré-remplies dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Enbrel 25 mg solution injectable en seringue pré-remplie

Seringue en verre transparent (verre de type I) avec une aiguille en acier inoxydable, un protège aiguille en caoutchouc et un piston en plastique.

Chaque coffret contient 4, 8, 12 ou 24 seringues pré-remplies d'Enbrel et 4, 8, 12 ou 24 tampons alcoolisés. Le protège aiguille contient du caoutchouc naturel sec (latex) (voir rubrique 4.4).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Enbrel 50 mg solution injectable en seringue pré-remplie

Seringue en verre transparent (verre de type I) avec une aiguille en acier inoxydable, un protège aiguille en caoutchouc et un piston en plastique.

Chaque coffret contient 2, 4 ou 12 seringues pré-remplies d'Enbrel et 2, 4 ou 12 tampons alcoolisés.

Le protège aiguille contient du caoutchouc naturel sec (latex) (voir rubrique 4.4).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Avant l'injection, la seringue pré-remplie à usage unique d'Enbrel doit atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 minutes). Le protège aiguille ne doit pas être retiré pendant que la seringue atteint la température ambiante. La solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle, et peut contenir des petites particules de protéines translucides ou blanches.

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions d'utilisation".

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Belgique

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

Enbrel 25 mg solution injectable en seringue pré-remplie

EU/1/99/126/013
EU/1/99/126/014
EU/1/99/126/015
EU/1/99/126/026

Enbrel 50 mg solution injectable en seringue pré-remplie

EU/1/99/126/016
EU/1/99/126/017
EU/1/99/126/018

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

Date de première autorisation : 3 février 2000
Date du dernier renouvellement : 26 novembre 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 25 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Enbrel 50 mg solution injectable en stylo pré-rempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Enbrel 25 mg solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque stylo pré-rempli contient 25 mg d'etanercept.

Enbrel 50 mg solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque stylo pré-rempli contient 50 mg d'etanercept.

Etanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. Etanercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore à jaune pâle ou brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Enbrel en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).

Enbrel peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Enbrel, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Arthrite juvénile idiopathique

Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

Rhumatisme psoriasique

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'Enbrel améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale non radiographique

Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Psoriasis en plaques

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie (voir rubrique 5.1).

Psoriasis en plaques pédiatrique

Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Enbrel doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique, du psoriasis en plaques ou du psoriasis en plaques pédiatrique. La Carte Patient devra être remise aux patients traités par Enbrel.

Le stylo pré-rempli d'Enbrel est disponible en dosages de 25 mg et 50 mg. D'autres présentations d'Enbrel sont disponibles en dosages de 10 mg, 25 mg et 50 mg.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg administrée deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine ont été démontrées (voir rubrique 5.1).

Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique

La dose recommandée est de 25 mg d'Enbrel administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer qu'une réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine. Toutefois, une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivie, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine. Le traitement par Enbrel doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Un traitement continu au-delà de 24 semaines peut être approprié pour certains patients adultes (voir rubrique 5.1). Le traitement par Enbrel doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrée deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Populations particulières

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie et l'administration sont identiques à celles de l'adulte âgé de 18 à 64 ans.

Population pédiatrique

La dose d'Enbrel dépend du poids corporel des patients pédiatriques. Les patients pesant moins de 62,5 kg doivent recevoir une dose exacte calculée en mg/kg en utilisant les présentations poudre et solvant pour solution injectable ou les présentations poudre pour solution injectable (voir ci-dessous pour les doses en fonction des indications). Les patients pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose fixe en utilisant la seringue pré-remplie ou le stylo pré-rempli (50 mg/semaine).

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Arthrite juvénile idiopathique

La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection), administrée deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections ou de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondeurs après 4 mois.

Le flacon dosé à 10 mg est plus approprié à l'administration aux enfants souffrant d'AJI ayant un poids inférieur à 25 kg.

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Des données limitées de sécurité provenant d'un registre de patients suggèrent cependant que le profil de sécurité chez les enfants âgés de 2 à 3 ans est similaire à celui des adultes et des enfants âgés de 4 ans et plus, à une dose de 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine (voir rubrique 5.1).

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans l'indication arthrite juvénile idiopathique.

Psoriasis en plaques pédiatrique (6 ans et plus)

La dose recommandée est de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines. Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le schéma de durée du traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine.

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques.

Mode d'administration

Enbrel est administré par injection sous-cutanée (voir rubrique 6.6).

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions d'utilisation".

Des instructions détaillées concernant les cas de modification involontaire de dose, y compris des doses oubliées, ou de modification du calendrier d'injection, sont fournies en rubrique 3 de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Septicémie ou risque de septicémie.

Un traitement par Enbrel ne devrait pas être initié chez les patients ayant une infection active y compris les infections chroniques ou localisées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou indiqués) dans le dossier du patient.

Infections

Les infections doivent être recherchées chez les patients avant, pendant, et après le traitement par Enbrel, en prenant en compte que la demi-vie d'élimination moyenne d'etanercept est d'environ 70 heures (entre 7 et 300 heures).

Des infections graves, septicémies, tuberculoses, et infections opportunistes, y compris des infections fongiques invasives, listérioses et légionelloses, ont été rapportées avec Enbrel (voir rubrique 4.8). Ces infections étaient dues à des bactéries, des mycobactéries, des champignons, des virus et des parasites (y compris des protozoaires). Dans certains cas, des infections fongiques particulières et d'autres infections opportunistes n'ont pas été diagnostiquées, ce qui s'est traduit par un retard d'initiation du traitement approprié et parfois par un décès. Lors de l'évaluation du risque d'infection chez un patient, son exposition à des facteurs de risque spécifiquement associés à certaines infections opportunistes (par exemple une exposition à des mycoses endémiques) doit être prise en compte.

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients traités par Enbrel développant une nouvelle infection. Le traitement par Enbrel doit être interrompu si le patient développe une infection grave. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Enbrel chez les patients atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées. Les médecins doivent prescrire Enbrel avec prudence aux patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques, ou ayant un terrain prédisposant aux infections comme un diabète sévère ou mal équilibré.

Tuberculose

Des cas de tuberculose active comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses avec localisation extra-pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel.

Avant de débiter un traitement par Enbrel, une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être effectuée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé portant sur les antécédents personnels de tuberculose ou sur d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et sur un traitement immunosuppresseur ancien et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces tests sur la Carte Patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut s'avérer faussement négatif, en particulier chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Enbrel ne doit pas être initié. En cas de diagnostic d'une tuberculose inactive (« latente »), un traitement antituberculeux prophylactique approprié doit être mis en œuvre avant d'initier Enbrel, et en accord avec les recommandations locales. Dans un tel cas, le rapport bénéfice/risque du traitement par Enbrel doit être soigneusement évalué.

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

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B a été rapportée chez des patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et traités par un anti-TNF, y compris Enbrel. Cela inclut les cas de réactivation de l'hépatite B chez les patients positifs pour les anticorps anti-HBc mais négatifs pour les antigènes HBs. Les patients devront faire l'objet d'un dépistage de l'infection à VHB avant d'initier un traitement par Enbrel. Si les résultats du dépistage sont positifs, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B. La prudence est de mise lors de l'administration d'Enbrel à des patients présentant des antécédents d'infection par le VHB. Chez ces patients, il faudra surveiller attentivement les signes et les symptômes d'une infection active par le VHB pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs semaines après la fin du traitement. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral associé à un anti-TNF n'est disponible. Chez les patients qui développent une infection à VHB, le traitement par Enbrel doit être interrompu et un traitement antiviral efficace associé à un traitement symptomatique approprié, doit être instauré.

Aggravation d'hépatite C

Des cas d'aggravation d'hépatite C ont été rapportés chez les patients recevant Enbrel. Enbrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'hépatite C.

Traitement concomitant avec l'anakinra

L'administration concomitante d'Enbrel et de l'anakinra a été associée à une augmentation du risque d'infections graves et de neutropénies comparativement à Enbrel administré en monothérapie. Cette association n'a pas démontré un bénéfice clinique supérieur. Par conséquent l'association d'Enbrel et de l'anakinra n'est pas recommandée (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions allergiques

Des réactions allergiques associées à l'administration d'Enbrel ont été fréquemment rapportées. Ces réactions allergiques ont inclus des cas d'angioedème et d'urticaire ; des réactions graves se sont produites. En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Enbrel doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être initié.

Le capuchon du stylo pré-rempli contient du latex (caoutchouc naturel sec) pouvant provoquer des réactions d'hypersensibilité lorsqu'il est manipulé par, ou lorsqu'Enbrel est administré à, des personnes présentant une sensibilité connue ou potentielle au latex.

Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris Enbrel, altèrent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire des cellules. Dans une étude portant sur 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, il n'a pas été mis en évidence de diminution de l'hypersensibilité de type retardé, de diminution des taux d'immunoglobulines ou de modification de la numération des populations de cellules effectrices.

Deux patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont développé une varicelle avec des signes et des symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle. Les patients exposés au virus de la varicelle doivent temporairement arrêter leur traitement par Enbrel et un traitement prophylactique par immunoglobulines spécifiques doit être envisagé.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel chez des patients immunodéprimés n'ont pas été évaluées.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Tumeurs solides et troubles hématopoïétiques (à l'exclusion des cancers cutanés)

Divers cas de tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.8).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, plus de cas de lymphomes ont été observés parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients témoins. Cependant, la survenue était rare et la période de suivi des patients sous placebo était plus courte que celle des patients ayant reçu un traitement par anti-TNF. Après commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde quand la maladie est ancienne, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'estimation du risque.

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d'autres tumeurs malignes solides ou hématopoïétiques chez les patients traités par anti-TNF ne peut être écartée. La prudence est de mise lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par anti-TNF incluant Enbrel (initiation du traitement \leq 18 ans). Environ la moitié des cas était des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Cancers cutanés

Des cas de cancers cutanés mélanomateux et non mélanomateux (CCNM) ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF dont Enbrel. Des cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été rarement

rapportés après commercialisation chez des patients traités par Enbrel. Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, particulièrement ceux qui présentent des facteurs de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques contrôlés, un plus grand nombre de cas de CCNM a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport aux patients témoins, particulièrement chez les patients atteints de psoriasis.

Vaccinations

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients traités par Enbrel. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités par Enbrel. Dans une étude clinique randomisée, contrôlée contre placebo en double aveugle, menée chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, 184 patients ont également reçu un vaccin pneumococcique polysaccharidique multivalent à la semaine 4. Dans cette étude, la plupart des patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel étaient capables d'augmenter la réponse immunitaire des cellules B activées au vaccin pneumococcique polysaccharidique. Cependant les titres en agrégat étaient modérément bas et quelques patients avaient augmenté leurs titres d'un facteur 2 par rapport aux patients qui n'étaient pas traités par Enbrel. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Formation d'auto-anticorps

Le traitement par Enbrel est susceptible d'entraîner la formation d'anticorps auto-immuns (voir rubrique 4.8).

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopénies et de très rares cas d'anémie aplasique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Enbrel ayant des antécédents d'atteinte hématologique. Tous les patients et les parents/aidants doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleur oropharyngée, ecchymoses, saignement, pâleur) sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération de la formule sanguine, doivent être pratiqués en urgence ; si une atteinte hématologique est confirmée, le traitement par Enbrel doit être arrêté.

Troubles neurologiques

De rares cas de troubles de démyélinisation du SNC ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel (voir rubrique 4.8). De rares cas de polyneuropathies périphériques démyélinisantes ont également été rapportés (dont le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, la polyneuropathie démyélinisante et la neuropathie motrice multifocale). Bien qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé afin d'étudier le traitement par Enbrel chez des patients atteints de sclérose en plaques, des essais réalisés avec d'autres anti-TNF chez des patients atteints de sclérose en plaques ont mis en évidence une majoration de l'activité de la maladie. Il est recommandé d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque, avec une évaluation neurologique avant de prescrire Enbrel chez les patients présentant une maladie démyélinisante préexistante ou de survenue récente, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement en association

Au cours d'un essai clinique contrôlé d'une durée de deux ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas révélé de données de sécurité inattendues, et le profil de sécurité d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils

rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés en monothérapie. Des études à long terme visant à évaluer la sécurité de cette association sont actuellement en cours. La sécurité à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) n'a pas été établie.

L'utilisation d'Enbrel en association avec d'autres traitements systémiques ou la photothérapie dans le traitement du psoriasis n'a pas été étudiée.

Insuffisances rénale et hépatique

Sur la base de données de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2) aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ; l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

Insuffisance cardiaque congestive

Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel ont été rapportés après commercialisation. De rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans maladie cardiovasculaire préexistante connue ont également été rapportés. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux vastes essais cliniques évaluant l'utilisation d'Enbrel dans le traitement de l'ICC ont pris fin de façon prématurée du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données de l'un de ces essais suggèrent une tendance possible vers l'aggravation de l'ICC, chez les patients qui recevaient Enbrel.

Hépatite alcoolique

Dans une étude de phase II randomisée, contrôlée contre placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour une hépatite alcoolique modérée à sévère, Enbrel n'a pas été efficace et le taux de mortalité des patients traités par Enbrel était significativement plus élevé après 6 mois. Par conséquent, Enbrel ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hépatite alcoolique. Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant également une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener

Un essai contrôlé contre placebo, dans lequel 89 patients adultes étaient traités par Enbrel ajouté au traitement standard (incluant du cyclophosphamide ou du méthotrexate, et des glucocorticoïdes) pendant une durée médiane de 25 mois, n'a pas démontré qu'Enbrel est un traitement efficace dans la granulomatose de Wegener. L'incidence des tumeurs malignes non cutanées de différents types a été significativement plus élevée chez les patients traités par Enbrel que dans le groupe témoin. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémie chez des patients traités pour un diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés suite à l'initiation d'Enbrel chez des patients qui recevaient un traitement antidiabétique. Ces hypoglycémies ont nécessité une diminution du traitement antidiabétique chez certains de ces patients.

Populations particulières

Personnes âgées

Au cours des études de phase 3 dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, aucune différence globale en termes d'événements indésirables, d'événements indésirables graves et d'infections graves n'a été observée chez les patients âgés de 65 ans ou plus recevant Enbrel par rapport à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement de personnes âgées et une attention particulière doit être portée vis-à-vis de la

survenue d'infections.

Population pédiatrique

Vaccinations

Il est recommandé que les patients pédiatriques aient si possible leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant d'initier un traitement par Enbrel (voir Vaccinations ci-dessus).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose. Les patients suivant un régime hyposodé peuvent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

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

Traitement concomitant avec l'anakinra

Les patients adultes traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves par rapport aux patients traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par l'anakinra en monothérapie (données historiques).

En outre, au cours d'un essai contrôlé, contre placebo, en double aveugle, mené chez des patients adultes recevant un traitement de fond par le méthotrexate, les patients traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves (7 %) et de neutropénies que les patients traités par Enbrel (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'association d'Enbrel et de l'anakinra n'a pas démontré de bénéfice clinique supérieur et n'est par conséquent pas recommandée.

Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent cette utilisation n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients adultes traités par des doses stables de sulfasalazine et chez lesquels Enbrel était ajouté, les patients du groupe recevant cette association ont présenté une diminution significative du nombre moyen de globules blancs, par rapport aux groupes traités par Enbrel ou la sulfasalazine en monothérapie. La signification clinique de cette interaction est inconnue. Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils envisagent un traitement en association avec la sulfasalazine.

Absence d'interactions

Au cours des essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsqu'Enbrel était administré avec des glucocorticoïdes, des salicylés (sauf la sulfasalazine), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou le méthotrexate. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations sur la vaccination.

Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée au cours des études avec le méthotrexate, la digoxine ou la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager d'utiliser une contraception appropriée pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à trois semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Des études de toxicité sur le développement réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de dommage pour le fœtus ou pour le rat nouveau-né qui serait dû à l'etanercept. Les effets de l'etanercept sur l'issue des grossesses ont été étudiés au cours de deux études de cohortes observationnelles. Un taux plus élevé des malformations congénitales majeures a été observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre (n = 370) aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (n = 164) (odds ratio ajusté de 2,4 ; IC à 95 % : 1,0-5,5). Les types de malformations congénitales majeures correspondaient à ceux les plus fréquemment rencontrés dans la population générale et aucun profil particulier d'anomalie n'a été identifié. Il n'a été observé aucune modification de la fréquence des avortements spontanés, de la mortinatalité, ou des malformations mineures. Dans le cadre d'une autre étude observationnelle du registre menée dans plusieurs pays et comparant le risque d'effets indésirables à l'issue de la grossesse chez les femmes exposées à l'etanercept au cours des 90 premiers jours de grossesse (n = 425) à celles exposées à des médicaments non biologiques (n = 3 497), il n'a été observé aucun risque accru de malformations congénitales majeures (odds ratio [OR] non ajusté de 1,22 ; IC à 95 % : 0,79-1,90 ; OR ajusté de 0,96 ; IC à 95 % : 0,58-1,60 après ajustement pour le pays, la maladie maternelle, la parité, l'âge maternel et le tabagisme au début de la grossesse). De plus, cette étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales mineures, de naissance prématurée, de mortinatalité ou d'infections au cours de la première année de vie des nourrissons nés de femmes exposées à l'etanercept pendant leur grossesse. Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

L'etanercept traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par Enbrel pendant la grossesse. Les conséquences cliniques ne sont pas connues, mais les nourrissons pourraient être exposés à un risque accru d'infection. Il n'est généralement pas recommandé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement

Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Des informations limitées issues de la littérature publiée indiquent que l'etanercept a été détecté à de faibles taux dans le lait maternel. L'utilisation de l'etanercept pendant l'allaitement pourrait être envisagée en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Bien que l'on s'attende à ce que l'exposition systémique chez un nourrisson allaité soit faible en raison de la dégradation importante de l'etanercept dans le tractus gastro-intestinal, les données disponibles concernant l'exposition systémique chez le nourrisson allaité sont limitées. Par conséquent, l'administration de vaccins vivants (par exemple, BCG) à un nourrisson allaité lorsque la mère reçoit de l'etanercept pourrait être envisagée 16 semaines après l'arrêt de l'allaitement (ou à un moment antérieur si les taux sériques d'etanercept chez le nourrisson sont indétectables).

Fertilité

Il n'existe pas de données précliniques disponibles sur la toxicité péri- et postnatale de l'etanercept, ni sur les effets de l'etanercept sur la fertilité et la fonction reproductrice générale.

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

Enbrel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaisons, rougeurs et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections des voies aériennes supérieures, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les céphalées, les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont également été rapportés avec Enbrel. Les anti-TNF, comme Enbrel, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer. Les infections graves touchent moins de 1 patient sur 100 traités par Enbrel. Les cas rapportés incluaient des infections fatales, des infections mettant en jeu le pronostic vital et des septicémies. Diverses tumeurs malignes ont également été rapportées avec l'utilisation d'Enbrel, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome).

Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopénie et de très rares cas d'anémie aplasique. Des épisodes de démyélinisation, centrale et périphérique, ont été observés, respectivement rarement et très rarement, au cours de l'utilisation d'Enbrel. De cas rares de lupus, de syndrome lupique et de vascularite ont été observés.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La liste des effets indésirables ci-dessous est issue de l'expérience des essais cliniques et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infections (y compris infection des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infection cutanée)*		Infections graves (y compris pneumonie, cellulite, arthrite bactérienne, septicémie et infection parasitaire)*	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales et à légionelle)*		Réactivation de l'hépatite B, listériose

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Cancer cutané non mélanomateux * (voir rubrique 4.4)	Mélanome malin (voir rubrique 4.4), lymphome, leucémie		Carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4), sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombopénie, anémie, leucopénie, neutropénie	Pancytopénie*	Anémie aplasique*	Histiocytose hémato-phagique (syndrome d'activation macrophagique)*
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir : « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »), formation d'autoanticorps *	Vascularites (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)	Réactions allergiques/ anaphylactiques graves (y compris angioedème, bronchospasme), sarcoïdose		Aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections du système nerveux	Céphalées			Episodes de démyélinisation du SNC pouvant évoquer une sclérose en plaques ou un tableau de démyélinisation localisée telle qu'une névrite optique ou une myélite transverse (voir rubrique 4.4), épisodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4), crise convulsive		
Affections oculaires			Uvéite, sclérite			
Affections cardiaques			Aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4)	Insuffisance cardiaque congestive <i>de novo</i> (voir rubrique 4.4)		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumonie et la fibrose pulmonaire)*		
Affections gastro-intestinales			Maladie intestinale inflammatoire			
Affections hépatobiliaires			Elévation des enzymes hépatiques*	Hépatite auto-immune*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruption cutanée	Angioedème, psoriasis (y compris première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse, principalement palmo-plantaire), urticaire, éruption psoriasiforme	Syndrome de Stevens-Johnson, Vasculite cutanée (incluant la vasculite d'hypersensibilité), érythème polymorphe, réactions lichénoïdes	Nécrolyse épidermique toxique	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux cutané subaigu, syndrome de type lupus		
Affections du rein et des voies urinaires						Glomérulonéphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses, érythème, démangeaisons, douleur, gonflement)*	Fièvre				

*Voir Description de certains effets indésirables, ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

L'apparition de cent vingt-neuf nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, incluant 231 patients traités par Enbrel associé au méthotrexate dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée. Au total, 2 tumeurs malignes ont été rapportées au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Au cours des études cliniques conduites pendant plus de 2 ans chez 351 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 6 tumeurs malignes ont été rapportées chez des patients traités par Enbrel. Dans un groupe de 2711 patients atteints de

psoriasis en plaques et traités par Enbrel sur une durée maximale de 2,5 ans dans les études en double-aveugle et en ouvert, 30 tumeurs malignes et 43 cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés.

Dans un groupe de 7416 patients traités par Enbrel au cours des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis, 18 lymphomes ont été rapportés.

Divers cas de tumeurs malignes (incluant cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été également rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection

L'incidence des réactions au site de l'injection était significativement plus élevée chez les patients atteints d'affections rhumatismales traités par Enbrel comparativement au placebo (36 % vs 9 %). Les réactions au site d'injection sont survenues généralement au cours du premier mois de traitement. Leur durée moyenne était d'environ 3 à 5 jours. La majorité des réactions au site d'injection dans les groupes traités par Enbrel n'a nécessité aucun traitement. La majorité des patients ayant reçu un traitement ont reçu des préparations topiques telles que des corticoïdes, ou des antihistaminiques oraux. Par ailleurs, certains patients ont développé des réactions « de rappel » caractérisées par l'apparition d'une réaction cutanée au site d'injection le plus récent accompagnée de réactions cutanées aux sites d'injections précédents. Ces réactions étaient généralement transitoires et ne sont pas réapparues lors de la poursuite du traitement.

Au cours des essais contrôlés chez les patients atteints de psoriasis en plaques, environ 13,6 % des patients traités par Enbrel ont développé des réactions au site d'injection par rapport à 3,4 % des patients sous placebo au cours des 12 premières semaines de traitement.

Infections graves

Au cours des essais contre placebo, aucune augmentation de l'incidence des infections graves (fatales, mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une administration intraveineuse d'antibiotiques) n'a été observée. Des infections graves sont survenues chez 6,3 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel jusqu'à 48 mois. Ces infections incluaient abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, zona, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection des voies urinaires, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par le méthotrexate en monothérapie, soit par Enbrel associé au méthotrexate, les taux d'infections graves étaient similaires parmi les groupes de traitement. Cependant, il ne peut être exclu que l'association d'Enbrel au méthotrexate puisse être associée à une augmentation du taux d'infections.

Il n'y a pas eu de différence dans les taux d'infection parmi les patients traités avec Enbrel et ceux sous placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contrôlés contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient cellulite, gastro-entérite, pneumonie, cholécystite, ostéomyélite, gastrite, appendicite, fasciite à streptocoque, myosite, choc septique, diverticulite et abcès. Au cours des essais en double aveugle et en ouvert dans le rhumatisme psoriasique, il a été rapporté un cas d'infection grave (pneumonie).

Des infections graves ou fatales ont été rapportées lors de l'utilisation d'Enbrel ; les agents pathogènes identifiés sont des bactéries, des mycobactéries (y compris le bacille de la tuberculose), des virus et des champignons. Certaines sont apparues quelques semaines après le début du traitement par Enbrel chez des patients ayant des affections sous-jacentes (par exemple diabète, insuffisance cardiaque congestive, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement par Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel, notamment des infections fongiques invasives, parasitaires (dont celles à protozoaires), virales (dont zona), bactériennes (dont *Listeria* et *Legionella*), et mycobactériennes atypiques. Selon des données combinées des essais cliniques, l'incidence globale des infections opportunistes a été de 0,09 % chez les 15 402 sujets ayant reçu Enbrel. Le taux d'événements rapportés à l'exposition était de 0,06 événement pour 100 patient-années. Environ la moitié des cas d'infections opportunistes rapportés dans le monde après commercialisation étaient des infections fongiques invasives. Les infections fongiques invasives les plus fréquemment rapportées concernaient *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, et *Histoplasma*. Plus de la moitié des décès liés à des infections opportunistes était due à des infections fongiques invasives. La majorité des cas de décès concernait des patients atteints de pneumonie à *Pneumocystis*, d'infection fongique systémique non spécifiée, ou d'aspergillose (voir rubrique 4.4).

Auto-anticorps

Des analyses sanguines à la recherche d'auto-anticorps ont été réalisées à différents moments chez les patients adultes. Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels le taux d'anticorps anti-nucléaires (AAN) a été mesuré, le pourcentage de patients ayant développé de nouveaux AAN positifs ($\geq 1:40$) était plus élevé chez les patients traités par Enbrel (11 %) que chez les patients sous placebo (5 %). Le pourcentage de patients ayant développé de nouveaux anticorps anti-ADN double brin positifs était aussi plus élevé par dosage radio-immunologique (15 % des patients traités par Enbrel contre 4 % des patients sous placebo) et par recherche sur *Crithidia lucilliae* (3 % des patients traités par Enbrel contre 0 % des patients sous placebo). La proportion de patients traités par Enbrel ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire par rapport aux patients sous placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

De rares cas de patients (y compris ceux ayant un facteur rhumatoïde positif), ayant développé d'autres auto-anticorps associés à un syndrome lupique ou à des éruptions compatibles sur le plan clinique et après biopsie, avec un lupus cutané subaigu ou un lupus discoïde, ont été rapportés.

Pancytopénie et anémie aplasique

Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'anémie aplasique ont été rapportés, dont certains d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Pneumopathie interstitielle diffuse

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,06 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse a été de 0,47 % (peu fréquent). Après commercialisation, des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains d'issue fatale.

Traitement concomitant avec l'anakinra

Dans les études où les patients adultes ont reçu un traitement concomitant par Enbrel et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à Enbrel en monothérapie et 2 % des patients (3/139) ont développé une neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 1000/\text{mm}^3$). Tandis qu'il présentait une neutropénie, un patient a développé une cellulite qui a guéri après hospitalisation (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Élévation des enzymes hépatiques

Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,54 % (peu fréquent). Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques a été de 4,18 % (fréquent).

Hépatite auto-immune

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,02 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune a été de 0,24 % (peu fréquent).

Population pédiatrique

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

En général, les événements indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont été similaires en fréquence et en nature à ceux observés chez les patients adultes. Les différences par rapport aux adultes et les autres particularités sont décrites dans les paragraphes suivants.

Les types d'infections rapportés dans les essais cliniques chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 2 à 18 ans étaient généralement légers à modérés et similaires aux types d'infections communément observés dans les populations pédiatriques ambulatoires. Les événements indésirables sévères rapportés ont été des varicelles avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle (voir également rubrique 4.4), appendicite, gastro-entérite, dépression / trouble de la personnalité, ulcère cutané, œsophagite / gastrite, choc septique à streptocoque du groupe A, diabète de type I et infection d'une plaie post-opératoire et du tissu mou.

Dans une étude chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 4 à 17 ans, 43 des 69 enfants (62 %) ont présenté une infection en recevant Enbrel pendant les 3 mois de l'étude (partie 1, en ouvert) et la fréquence ainsi que la sévérité des infections étaient similaires chez les 58 patients ayant poursuivi l'étude d'extension en ouvert pendant 12 mois. Les types et la proportion des événements indésirables chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques d'Enbrel chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et étaient en majorité d'intensité légère. Plusieurs événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les 69 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant reçu Enbrel pendant 3 mois par rapport aux 349 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il s'agissait de céphalées (19 % des patients, 1,7 événement par patient-année), nausées (9 %, 1,0 événement par patient-année), douleurs abdominales (19 %, 0,74 événement par patient-année), et vomissements (13 %, 0,74 événement par patient-année).

Quatre cas de syndrome d'activation macrophagique ont été rapportés au cours des essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique.

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

Au cours d'une étude sur 48 semaines réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans et atteints de psoriasis en plaques pédiatrique, les événements indésirables rapportés ont été similaires à ceux observés dans les études antérieures réalisées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucune dose limite toxique n'a été observée durant les essais cliniques menés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose de charge intraveineuse de 32 mg/m², suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m² administrées deux fois par semaine. Un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde s'est auto-administré par erreur 62 mg d'Enbrel

par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 3 semaines sans présenter d'effets indésirables. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF α), Code ATC : L04AB01

Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. Des taux élevés de TNF sont également retrouvés dans les membranes synoviales et les plaques de psoriasis des patients atteints de rhumatisme psoriasique, et dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Dans le psoriasis en plaque, l'infiltration par les cellules inflammatoires, y compris les cellules T, conduit à une augmentation des taux de TNF dans les lésions psoriasiques, comparativement aux taux observés au niveau des zones non atteintes de la peau. L'etanercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface inhibant ainsi l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine sont des cytokines pro-inflammatoires qui lient deux récepteurs distincts à la surface des cellules : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55-kilodaltons (p55) et de 75-kilodaltons (p75). Ces deux TNFR existent naturellement sous des formes membranaires et solubles. On pense que les TNFR solubles régulent l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine existent principalement sous forme d'homotrimères, leur activité biologique étant dépendante de la réticulation des TNFR à la surface des cellules. Les récepteurs dimères solubles tels qu'etanercept présentent une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères et sont des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires. En outre, l'utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

Mécanisme d'action

La majorité des atteintes articulaires de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante, et des atteintes cutanées du psoriasis en plaques est médiée par des molécules pro-inflammatoires qui appartiennent à un réseau contrôlé par le TNF. Le mécanisme d'action supposé d'etanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNFR de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. Etanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

Efficacité et sécurité cliniques

Cette rubrique présente les données issues de quatre études contrôlées randomisées chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, d'une étude chez l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique, d'une étude chez l'adulte atteint de spondylarthrite ankylosante, de deux études chez l'adulte atteint de spondyloarthrite axiale non radiographique, de quatre études chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques, de trois études dans l'arthrite juvénile idiopathique, et d'une étude chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, présentant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond antirhumatismaux (DMARD).

Des doses de 10 mg ou 25 mg d'Enbrel ou du placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Les résultats de cet essai contrôlé ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, à l'aide des critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR).

Les réponses ACR 20 et ACR 50 étaient supérieures chez les patients traités par Enbrel par rapport au placebo à 3 et 6 mois (ACR 20 : Enbrel 62 % et 59 %, placebo 23 % et 11 % à 3 et 6 mois respectivement ; ACR 50 : Enbrel 41 % et 40 %, placebo 8 % et 5 % à 3 et 6 mois respectivement ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps d'évaluation pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

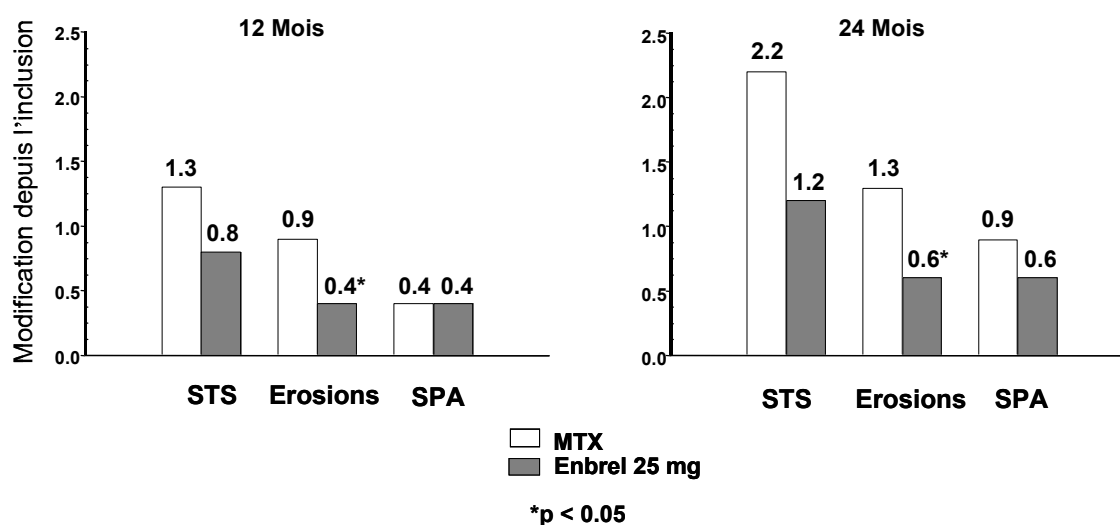
Environ 15 % des sujets recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5 % des sujets du bras placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment toujours obtenues dans les 3 mois. Une réponse dose-dépendante a été observée ; les résultats avec 10 mg étaient intermédiaires entre le placebo et 25 mg. Enbrel était significativement supérieur au placebo sur tous les items des critères ACR, ainsi que sur les autres mesures d'activité de la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la raideur matinale. L'échelle HAQ (Health Assessment Questionnaire), incluant le handicap, l'activité, l'état mental, l'état général, l'état des fonctions articulaires, a été évaluée tous les 3 mois pendant l'essai. Tous les sous-domaines de l'échelle HAQ ont été améliorés chez les patients traités par Enbrel par rapport aux témoins à 3 et 6 mois.

Après l'arrêt d'Enbrel, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. Selon les résultats des études en ouvert, la reprise du traitement par Enbrel après des arrêts allant jusqu'à 24 mois, a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant Enbrel sans interruption de traitement. Des réponses stables et durables ont été observées chez des patients recevant Enbrel sans interruption jusqu'à 10 ans dans les essais thérapeutiques d'extension en ouvert.

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate au cours d'une étude randomisée, contrôlée contre comparateur actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère d'évaluation principal, chez 632 patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde active (de durée < 3 ans) qui n'avaient jamais reçu de traitement par méthotrexate. Des doses de 10 mg ou de 25 mg d'Enbrel ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine jusqu'à 24 mois. Les doses de méthotrexate ont été augmentées de 7,5 mg/semaine à 20 mg/semaine maximum au cours des 8 premières semaines de l'essai et maintenues jusqu'à 24 mois. Avec Enbrel 25 mg l'amélioration clinique, y compris le délai d'action sous deux semaines, a été similaire à celle observée lors des essais précédents, et s'est maintenue jusqu'à 24 mois. A l'inclusion, les patients avaient un degré d'invalidité modéré, avec des scores moyens de HAQ de 1,4 à 1,5. Le traitement par Enbrel à 25 mg a entraîné une amélioration importante à 12 mois, avec environ 44 % de patients obtenant un score de HAQ normal (moins de 0,5). Ce bénéfice a été maintenu la deuxième année de cette étude.

Dans cette étude, les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiographiquement et exprimés en modification du Score Total de Sharp (STS) et de ses composants; le score d'érosion et le Score de Pincement Articulaire (SPA). Les radiographies des mains/poignets et pieds ont été lues à l'inclusion puis à 6, 12 et 24 mois. La dose de 10 mg d'Enbrel a eu constamment moins d'effet sur les dommages structuraux que la dose de 25 mg. Enbrel à 25 mg a été significativement supérieur au méthotrexate pour les scores d'érosion, à la fois à 12 et 24 mois. Les différences entre le groupe méthotrexate et le groupe Enbrel à 25 mg pour le STS et le SPA n'étaient pas statistiquement significatives. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

**PROGRESSION RADIOGRAPHIQUE: COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE
CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE D'ANCIENNETÉ
< 3 ANS**



Dans une autre étude contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, randomisée, l'efficacité clinique, la sécurité, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel en monothérapie (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate en monothérapie (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane de 20 mg) ou Enbrel associé au méthotrexate débutés simultanément, ont été comparées chez 682 patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (médiane 5 ans) et qui avaient eu une réponse insuffisante à au moins 1 traitement de fond antirhumatismal (DMARD) autre que le méthotrexate.

Les patients traités par Enbrel associé au méthotrexate avaient des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ainsi qu'une amélioration des scores DAS et HAQ significativement plus élevées à la fois à 24 et 52 semaines, comparativement aux patients de chacun des groupes en monothérapie (résultats présentés dans le tableau ci-dessous). Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

**RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs
MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS
AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS**

Critère d'évaluation	Méthotrexate	Enbrel	Enbrel + Méthotrexate
	(n = 228)	(n = 223)	(n = 231)
Réponses ACR^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,ϕ
DAS			
Score à l'inclusion ^b	5,5	5,7	5,5
Score semaine 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Rémission ^c	14 %	18 %	37 % †,ϕ
HAQ			
Inclusion	1,7	1,7	1,8
Semaine 52	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

a : les patients qui n'avaient pas terminé les 12 mois de l'étude ont été considérés comme non-répondeurs

b : les valeurs du Disease Activity Score (DAS) sont des moyennes.

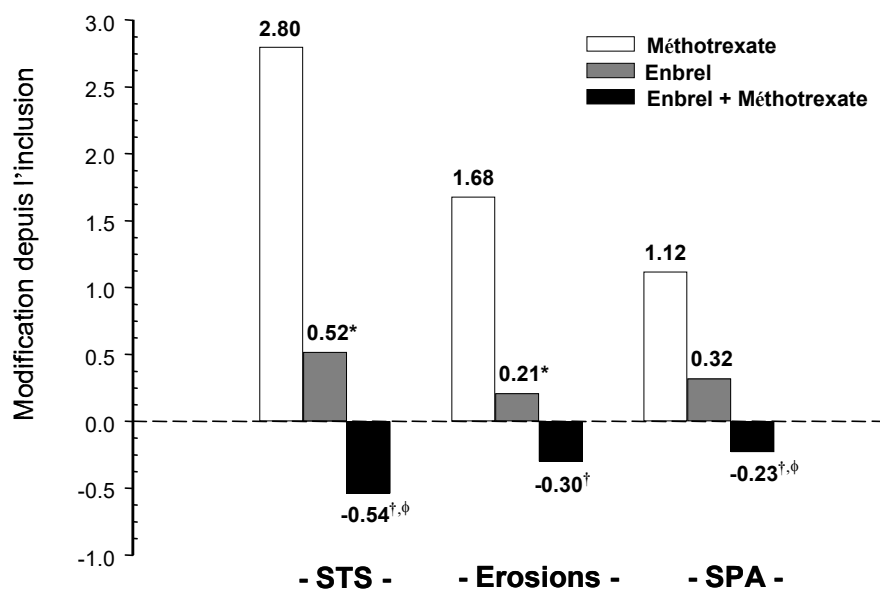
c : la rémission est définie par un DAS < 1,6

Valeurs de p lors des comparaisons appariées : † = p < 0,05 pour les comparaisons des groupes

Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et ϕ = p < 0,05 pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

L'évolution radiographique à 12 mois était significativement moins importante dans le groupe Enbrel que dans le groupe méthotrexate, alors que l'association était significativement meilleure que chacune des monothérapies pour ralentir l'évolution radiographique (voir figure ci-dessous).

EVOLUTION RADIOGRAPHIQUE: COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS (RÉSULTATS À 12 MOIS)



Valeurs de p lors des comparaisons appariées : * = p < 0,05 pour les comparaisons d'Enbrel vs méthotrexate, † = p < 0,05 pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et ϕ = p < 0,05 pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

Dans une analyse où tous les patients sortis prématurément de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS $\leq 0,5$) à 24 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel associé au méthotrexate, comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie (respectivement 62 %, 50 % et 36 % ; p < 0,05). La différence entre Enbrel en monothérapie et le méthotrexate en monothérapie a également été significative (p < 0,05). Parmi les patients ayant terminé la totalité des 24 mois de traitement dans l'étude, les taux de patients sans aggravation étaient respectivement de 78 %, 70 % et 61 %.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg par voie SC) administrée une fois par semaine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo chez 420 patients atteints de PR active. Dans cette étude, 53 patients ont reçu du

placebo, 214 patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine et 153 patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine. Les profils d'efficacité et de sécurité des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la semaine 8 sur les signes et symptômes de la PR ; à la semaine 16, la comparabilité (non-infériorité) entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée. Il a été démontré qu'une injection unique d'etanercept 50 mg/ml était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, chez 205 patients atteints de rhumatisme psoriasique. Les patients étaient âgés de 18 à 70 ans et souffraient d'un rhumatisme psoriasique actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses) dans au moins l'une de ces formes : (1) atteinte interphalangienne distale (AID) ; (2) polyarthrite (absence de nodules rhumatoïdes et présence de psoriasis) ; (3) arthropathie destructrice ; (4) rhumatisme psoriasique asymétrique ; ou (5) ankylose vertébrale de type inflammatoire. Les patients avaient également des plaques de psoriasis constituant une lésion dont le diamètre devait être ≥ 2 cm. Les patients étaient préalablement traités avec des AINS (86 %), des DMARD (80 %), et des corticoïdes (24 %). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient poursuivre le méthotrexate à une dose constante ≤ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (d'après les études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo étaient administrées par voie SC deux fois par semaine pendant 6 mois. A la fin de l'étude en double aveugle, les patients pouvaient entrer dans une étude d'extension en ouvert à long terme pour une durée totale allant jusqu'à 2 ans.

Les réponses cliniques ont été exprimées en pourcentages de patients atteignant une réponse ACR 20, 50 et 70 et en pourcentages d'amélioration du Critère de Réponse du Rhumatisme Psoriasique (PsARC). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE RHUMATISME PSORIASIQUE DANS L'ESSAI CONTROLE CONTRE PLACEBO

Réponse du rhumatisme psoriasique	Pourcentage de patients	
	Placebo (n = 104)	Enbrel ^a (n = 101)
ACR 20		
Mois 3	15	59 ^b
Mois 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mois 3	4	38 ^b
Mois 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mois 3	0	11 ^b
Mois 6	1	9 ^c
PsARC		
Mois 3	31	72 ^b
Mois 6	23	70 ^b

a : Enbrel 25 mg SC deux fois par semaine

b : $p < 0,001$, Enbrel vs placebo

c : $p < 0,01$, Enbrel vs placebo

Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles dès la première visite (à 4 semaines) et se maintenaient pendant les 6 mois de traitement. Enbrel a été significativement meilleur que le placebo sur tous les paramètres évaluant l'activité de la maladie ($p < 0,001$), et les réponses étaient similaires avec et sans traitement concomitant par le méthotrexate. La qualité de vie des patients atteints de rhumatisme psoriasique a été évaluée à plusieurs moments à l'aide de l'indice de handicap du questionnaire HAQ. L'indice de handicap était

significativement amélioré à tous les temps d'évaluation chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$).

Les modifications radiographiques ont été évaluées dans l'étude sur le rhumatisme psoriasique. Des radiographies des mains et des poignets ont été réalisées à l'inclusion et aux mois 6, 12 et 24. Le STS modifié à 12 mois est présenté dans le tableau ci-dessous. Dans une analyse où tous les patients sortis de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS $\leq 0,5$) à 12 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo (respectivement 73 % vs 47 %, $p \leq 0,001$). L'effet d'Enbrel sur l'aggravation radiographique était maintenu chez les patients qui poursuivaient le traitement au cours de la deuxième année. Le ralentissement des dommages structuraux articulaires périphériques était observé chez des patients ayant une atteinte polyarticulaire symétrique.

EVOLUTION annualisee MOYENNE (Et) DU Score Total DE Sharp DEPUIS L'INCLUSION

	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Temps Mois 12	1,00 (0,29)	- 0,03 (0,09) ^a

ET = erreur type.

a : $p = 0,0001$.

Les capacités fonctionnelles ont été améliorées avec le traitement par Enbrel pendant la période en double aveugle, et ce bénéfice a été maintenu au cours de l'exposition à long terme jusqu'à 2 ans.

Dans la forme axiale du rhumatisme psoriasique, proche de la spondylarthrite ankylosante, et dans la forme mutilante, les preuves d'efficacité d'Enbrel sont insuffisantes en raison du nombre trop faible de patients étudiés.

Aucune étude n'a été effectuée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique avec le schéma posologique de 50 mg une fois par semaine. Les preuves de l'efficacité du schéma posologique d'une fois par semaine dans cette population de patients reposent sur des données provenant d'une étude chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante

L'efficacité d'Enbrel dans la spondylarthrite ankylosante a été évaluée dans 3 études, randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Au total, 401 patients ont été recrutés dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a recruté des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (EVA) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores EVA ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs EVA pour la dorsalgie nocturne et la dorsalgie totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des DMARD, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses stables. Les patients présentant une ankylose complète de la colonne vertébrale n'ont pas été inclus dans l'étude. Des doses de 25 mg d'Enbrel (déterminées lors des études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois chez 138 patients.

Le critère principal d'efficacité (ASAS 20) consistait en une amélioration ≥ 20 % d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis : évaluations globales par le patient, dorsalgie, BASFI et inflammation) et en l'absence d'aggravation du domaine restant. Les

réponses ASAS 50 et ASAS 70 consistaient en des améliorations respectives de 50 % et 70 % sur les mêmes critères.

Par rapport au placebo, le traitement par Enbrel a démontré des améliorations significatives des réponses ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 dès la deuxième semaine après l'initiation du traitement.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE AU COURS D'UN ESSAI CONTRÔLÉ CONTRE PLACEBO		
	Pourcentage de Patients	
Réponse de la Spondylarthrite Ankylosante	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 semaines	22	46 ^a
3 mois	27	60 ^a
6 mois	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semaines	7	24 ^a
3 mois	13	45 ^a
6 mois	10	42 ^a
ASAS 70		
2 semaines	2	12 ^b
3 mois	7	29 ^b
6 mois	5	28 ^b
a : p < 0,001, Enbrel vs placebo b : p = 0,002, Enbrel vs Placebo		

Parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques sont apparues dès la première visite (2 semaines) et se sont maintenues au cours des 6 mois de traitement. Les réponses étaient similaires chez les patients qui, à l'inclusion recevaient ou non des traitements concomitants.

Des résultats similaires ont été obtenus au cours des 2 essais d'effectifs moins importants réalisés dans la spondylarthrite ankylosante.

Dans une quatrième étude, la sécurité et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections SC de 25 mg) administré une fois par semaine versus Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo menée chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de sécurité et d'efficacité des schémas posologiques de 50 mg une fois par semaine et de 25 mg deux fois par semaine ont été similaires.

Patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique

Étude 1

L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée au cours d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines en double aveugle. L'étude a évalué 215 patients adultes (population en intention de traiter modifiée) atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme répondant aux critères de classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères New York modifiés pour la SA. Les patients devaient également présenter une réponse inadéquate ou une intolérance à deux AINS ou plus. Au cours de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine ou un placebo pendant 12 semaines. Le critère principal d'efficacité (ASAS 40) consistait en une amélioration de 40 % d'au moins trois des quatre domaines ASAS sans aggravation du domaine restant. La période de traitement en double aveugle était suivie d'une période de traitement en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel

par semaine pendant une durée complémentaire pouvant aller jusqu'à 92 semaines. Des IRM de l'articulation sacro-iliaque et de la colonne vertébrale ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Par rapport au placebo, le traitement par Enbrel a montré une amélioration statistiquement significative des réponses ASAS 40, ASAS 20 et ASAS 5/6. Une amélioration significative de la rémission partielle ASAS et de la réponse BASDAI 50 a également été observée. Les résultats obtenus à la semaine 12 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Réponse d'efficacité dans l'étude sur la SpA axiale NR contrôlée contre placebo : pourcentage de patients ayant atteint les critères d'évaluation

Réponses cliniques en double aveugle à la semaine 12	Placebo N = 106 à 109*	Enbrel N = 103 à 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Rémission partielle ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Des données complètes n'ont pas pu être obtenues pour chaque critère d'évaluation chez tous les patients

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

*** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a : $p < 0,001$, b : $< 0,01$ et c : $< 0,05$ respectivement entre Enbrel et le placebo

A la semaine 12, une amélioration statistiquement significative du score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pour l'articulation sacro-iliaque (ASI) mesurée par IRM a été observée chez les patients recevant Enbrel. La variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale était de 3,8 pour les patients traités par Enbrel (n = 95) contre 0,8 pour les patients ayant reçu le placebo (n = 105) ($p < 0,001$). A la semaine 104, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du score SPARCC mesuré par IRM pour tous les patients traités par Enbrel était de 4,64 pour l'ASI (n=153) et de 1,40 pour la colonne vertébrale (n=154).

Par rapport au placebo, Enbrel a permis une amélioration significativement plus importante de la plupart des évaluations de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie liées à la santé entre l'inclusion et la semaine 12, y compris le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), le score sur l'état de santé général EuroQol 5D et la composante physique du score SF-36.

Chez les patients atteints de SpA axiale NR traités par Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles au moment de la première visite (2 semaines) et ont été maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique liées à la santé ont été également maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les données de ces 2 années n'ont pas révélé de nouveaux signaux de sécurité. À la semaine 104, 8 sujets ont progressé vers un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

Étude 2

Cette étude sur 3 périodes, multicentrique, en ouvert, de phase IV, a permis d'évaluer l'arrêt et la reprise du traitement par Enbrel chez des patients atteints de SpA axiale NR active ayant obtenu une réponse adéquate (maladie inactive définie par un score d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante [ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score] protéine C réactive [CRP] inférieur à 1,3) après 24 semaines de traitement.

209 patients adultes atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme des patients répondant aux critères de classification de la Société internationale de spondylarthrite (ASAS) de la spondylarthrite axiale (mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA), présentant des résultats positifs à l'IRM (inflammation active à l'IRM suggérant fortement une sacro-iliite associée à une SpA) et/ou une CRP-hs positive (définie comme une protéine C réactive de

ultrasensible [CRP-hs] > 3 mg/l) et des symptômes actifs définis par un ASDAS-CRP supérieur ou égal à 2,1 lors de la visite de sélection, ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine en ouvert ainsi qu'un traitement de fond par AINS à dose stable, à dose anti-inflammatoire optimale tolérée pendant 24 semaines durant la Période 1. Les patients devaient également présenter une réponse inadéquate ou une intolérance à deux AINS ou plus. À la semaine 24, 119 (57 %) patients ont atteint le stade de maladie inactive et sont entrés dans la phase d'arrêt de traitement de 40 semaines de la Période 2, au cours de laquelle les sujets ont arrêté le traitement par etanercept, tout en conservant l'AINS en traitement de fond. La principale mesure de l'efficacité était la survenue d'une poussée (définie par un ASDAS-vitesse de sédimentation (VS) supérieur ou égal à 2,1) dans les 40 semaines suivant l'arrêt d'Enbrel. Les patients qui ont présenté des poussées ont été retraités avec Enbrel à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines (Période 3).

Au cours de la Période 2, la proportion de patients ayant présenté ≥ 1 poussée est passée de 22 % (25/112) à la semaine 4 à 67 % (77/115) à la semaine 40. Dans l'ensemble, 75 % (86/115) des patients ont présenté une poussée à différents moments au cours des 40 semaines suivant l'arrêt d'Enbrel.

L'objectif secondaire principal de l'Étude 2 était le délai d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'Enbrel ainsi que le délai d'apparition d'une poussée chez les patients de l'Étude 1 ayant satisfait aux critères d'éligibilité de la phase d'arrêt de l'Étude 2 et ayant poursuivi le traitement par Enbrel.

Le délai médian d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'Enbrel était de 16 semaines (IC à 95 % : 13-24 semaines). Moins de 25 % des patients de l'Étude 1 qui n'ont pas eu d'arrêt de traitement ont présenté une poussée sur l'équivalent de 40 semaines comme dans la Période 2 de l'Étude 2. Le délai d'apparition d'une poussée était significativement plus court chez les sujets ayant arrêté le traitement par Enbrel (Étude 2) que chez ceux ayant reçu un traitement continu par etanercept (Étude 1), $p < 0,0001$.

Sur les 87 patients entrés dans la Période 3 et ayant été retraités par Enbrel à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines, 62 % (54/87) ont de nouveau atteint le stade de maladie inactive, et 50 % d'entre eux l'ont atteint en 5 semaines (IC à 95 % : 4-8 semaines).

Patients adultes atteints de psoriasis en plaques

L'utilisation d'Enbrel est recommandée chez les patients définis à la rubrique 4.1. Les patients « en échec » dans la population cible sont définis comme présentant une réponse insuffisante (PASI < 50 ou PGA insatisfaisant), ou une aggravation de la maladie au cours du traitement avec au moins l'un des trois traitements systémiques majeurs disponibles utilisés à une posologie adéquate pendant une durée suffisamment longue pour évaluer la réponse au traitement.

L'efficacité d'Enbrel *versus* les autres traitements systémiques chez les patients avec un psoriasis modéré à sévère (répondeurs aux autres traitements systémiques) n'a pas été évaluée dans des études comparant directement Enbrel aux autres traitements systémiques. A la place, la sécurité et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours de quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les quatre études était la proportion de patients dans chaque groupe de traitement qui atteignait le PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75 % du score Psoriasis Area and Severity Index) à 12 semaines.

L'étude 1 était une étude de phase II chez des patients âgés d'au moins 18 ans et présentant un psoriasis en plaques actif mais cliniquement stable atteignant au moins 10 % de la surface corporelle. Cent douze (112) patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 25 mg d'Enbrel (n = 57) ou du placebo (n = 55) deux fois par semaine pendant 24 semaines.

L'étude 2 a évalué 652 patients atteints de psoriasis en plaques chronique avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un score PASI ≥ 10 au moment de la sélection. Enbrel a été administré à des doses de 25 mg une fois par semaine, 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Au cours des 12 premières semaines de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu un placebo ou l'une des trois doses d'Enbrel décrites ci-dessus. Après 12 semaines de traitement, les patients du groupe placebo ont commencé le

traitement en aveugle par Enbrel (25 mg deux fois par semaine) ; les patients dans les groupes de traitement actif ont continué jusqu'à la semaine 24, à la dose à laquelle ils avaient été initialement randomisés.

L'étude 3 a évalué 583 patients et les critères d'inclusion étaient les mêmes que dans l'étude 2. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 25 mg ou de 50 mg d'Enbrel, ou un placebo, deux fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine en ouvert pendant 24 semaines supplémentaires.

L'étude 4 a évalué 142 patients et les critères d'inclusion étaient similaires à ceux des études 2 et 3. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 50 mg d'Enbrel ou un placebo une fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine en ouvert pendant 12 semaines supplémentaires.

Dans l'étude 1, le groupe traité par Enbrel avait une proportion significativement plus élevée de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 12 (30 %) par rapport au groupe sous placebo (2 %) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56 % des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 par rapport à 5 % des patients sous placebo. Les résultats principaux des études 2,3 et 4 sont présentés ci-dessous.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS DANS LES ETUDES 2, 3 ET 4

Réponse (%)	----- Etude 2-----					----- Etude 3-----			----- Etude 4-----		
	Placebo n = 166 sem 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 sem 12	-----Enbrel----		Placebo n = 46 sem 12	-----Enbrel----	
		25 mg 2 fois/sem	50 mg 2 fois/sem	25 mg 2 fois/ sem	50 mg 2 fois/ sem		50 mg 1 fois/ sem	50 mg 1 fois/ sem			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparé au placebo

a : Aucune comparaison statistique versus placebo n'a été faite à la semaine 24 dans les études 2 et 4 étant donné que le groupe initialement sous placebo a commencé à recevoir Enbrel 25 mg deux fois/sem ou 50 mg une fois/sem à partir de la semaine 13 jusqu'à la semaine 24.

b : Dermatologist Static Global Assessment. Pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes, défini par 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5.

Parmi les patients atteints de psoriasis en plaques qui recevaient Enbrel, des réponses significatives comparativement au placebo sont apparues à la première visite (2 semaines) et ont été maintenues durant les 24 semaines de traitement.

L'étude 2 comprenait également une période d'arrêt du traitement au cours de laquelle les patients qui avaient atteint une amélioration du PASI d'au moins 50 % à la semaine 24 arrêtaient le traitement.

L'apparition d'un rebond (PASI \geq 150 % de la valeur à l'inclusion) et le délai de rechute (définie par la perte d'au moins la moitié de l'amélioration obtenue entre l'inclusion et la semaine 24) ont été évalués chez les patients qui n'étaient plus sous traitement. Au cours de la période sans traitement, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparus avec un délai médian de rechute de 3 mois. Aucun effet rebond de la maladie et aucun événement indésirable grave lié au psoriasis n'ont été observés. Il existe des données démontrant le bénéfice de la reprise du traitement par Enbrel chez les patients qui répondaient initialement au traitement.

Dans l'étude 3, la majorité des patients (77 %) qui étaient initialement randomisés à la dose de 50 mg deux fois par semaine et avaient vu leur dose d'Enbrel abaissée à 25 mg deux fois par semaine à la semaine 12 ont eu une réponse PASI 75 maintenue jusqu'à la semaine 36. Pour les patients qui recevaient 25 mg deux fois par semaine tout au long de l'étude, la réponse PASI 75 continuait de s'améliorer entre les semaines 12 et 36.

Dans l'étude 4, le groupe traité par Enbrel avait une proportion plus élevée de patients avec une réponse PASI 75 à la semaine 12 (38 %) par rapport au groupe recevant le placebo (2 %) ($p < 0,0001$). Pour les patients qui recevaient 50 mg une fois par semaine tout au long de l'étude, les réponses d'efficacité ont continué de s'améliorer avec un PASI 75 à la semaine 24 atteignant 71 %.

Dans les études à long terme (jusqu'à 34 mois) et en ouvert au cours desquelles Enbrel a été administré sans interruption, les réponses cliniques étaient maintenues et la sécurité était comparable aux études à court terme.

Une analyse des données des essais cliniques n'a révélé aucune caractéristique de la maladie à l'inclusion qui pourrait conduire les cliniciens à sélectionner le type de posologie le plus approprié (intermittent ou continu). Par conséquent, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit reposer sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps anti-Enbrel

Des anticorps anti-etanercept ont été détectés dans le sérum de certains sujets traités par etanercept. Ces anticorps ont tous été non-neutralisants et sont généralement transitoires. Il semble qu'il n'y a aucune corrélation entre le développement d'anticorps et une réponse clinique ou des événements indésirables.

Chez les sujets traités par des doses autorisées d'etanercept dans des études cliniques d'une durée maximale de 12 mois, les taux cumulés d'anticorps anti-etanercept ont été approximativement de 6 % chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde, de 7,5 % chez les sujets présentant un rhumatisme psoriasique, de 2 % chez les sujets présentant une spondylarthrite ankylosante, de 7 % chez les sujets atteints de psoriasis, de 9,7% chez les sujets atteints de psoriasis pédiatrique, et de 4,8 % chez les sujets présentant une arthrite juvénile idiopathique.

La proportion de sujets qui ont développé des anticorps anti-etanercept dans des essais à long terme (de 3,5 ans maximum) augmente avec le temps, comme attendu. Cependant, du fait de leur nature transitoire, l'incidence des anticorps détectés lors de chaque évaluation a été habituellement inférieure à 7 % chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde et chez ceux atteints de psoriasis.

Dans une étude à long terme dans le psoriasis où des patients ont reçu une dose de 50 mg deux fois par semaine pendant 96 semaines, l'incidence des anticorps observée lors de chaque évaluation a été d'environ 9 % maximum.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours d'une étude en deux parties, de 69 enfants présentant une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire avec différentes formes de début de la maladie (polyarthrite, pauciarthrite, origine systémique). Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 4 à 17 ans avec une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire d'intensité

modérée à sévère, réfractaires ou intolérants au méthotrexate. Une dose stable d'un seul anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou de prednisone (< 0,2 mg/kg/jour ou 10 mg maximum) a été maintenue chez les patients. Dans la première partie de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg (maximum 25 mg par injection) d'Enbrel administré par voie sous-cutanée deux fois par semaine. Dans la deuxième partie de l'étude, les patients avec une réponse clinique à 90 jours ont été randomisés pour soit rester sous Enbrel, soit recevoir un placebo pendant quatre mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration $\geq 30\%$ d'au moins trois des six critères de base du score ACR Pedi et une aggravation $\geq 30\%$ d'au plus un de ces critères, incluant le nombre d'articulations atteintes, la limitation des mouvements, les évaluations globales par le médecin et par le patient/parent, le handicap fonctionnel et la vitesse de sédimentation (vs). La rechute clinique était définie comme une aggravation $\geq 30\%$ de trois des six critères de base du score ACR Pedi et une amélioration $\geq 30\%$ d'au plus un de ces critères ainsi qu'un minimum de deux articulations atteintes.

Dans la première partie de l'étude, 51 des 69 patients (74 %) ont bénéficié d'une réponse clinique et ont été inclus dans la deuxième partie de l'étude. Dans la deuxième partie de l'étude, 6 des 25 patients (24 %) maintenus sous Enbrel ont eu une rechute clinique en comparaison à 20 sur 26 patients (77 %) sous placebo ($p=0,007$). A partir du début de la deuxième partie de l'étude, la médiane du délai de rechute clinique a été supérieure ou égale à 116 jours pour les patients ayant reçu Enbrel et 28 jours pour les patients sous placebo. Parmi les patients ayant bénéficié d'une réponse clinique à 90 jours et ayant été inclus dans la deuxième partie de l'étude, certains des patients maintenus sous Enbrel ont continué à s'améliorer entre le troisième mois et le septième mois alors que ceux sous placebo ne se sont pas améliorés.

Dans une étude d'extension de sécurité, en ouvert, 58 patients pédiatriques de l'étude mentionnée ci-dessus (à partir de l'âge de 4 ans au moment du recrutement) ont continué à recevoir Enbrel pour une durée allant jusqu'à 10 ans. Les taux d'événements indésirables graves et d'infections graves n'ont pas augmenté avec une exposition à long terme.

La sécurité à long terme d'une monothérapie par Enbrel ($n=103$), d'Enbrel plus méthotrexate ($n=294$) ou d'une monothérapie par le méthotrexate ($n=197$) a été évaluée pendant une période maximale de 3 ans dans un registre de 594 enfants âgés de 2 à 18 ans présentant une arthrite juvénile idiopathique, parmi lesquels 39 étaient âgés de 2 à 3 ans. En général, les infections ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par etanercept comparé au méthotrexate seul (3,8 contre 2 %), et les infections associées à l'utilisation d'etanercept ont été de nature plus sévère.

Dans une autre étude en ouvert à bras unique ($n=127$), 60 patients atteints d'une oligoarthritis extensive (OE) (15 patients âgés de 2 à 4 ans, 23 patients âgés de 5 à 11 ans et 22 patients âgés de 12 à 17 ans), 38 patients atteints d'une arthrite liée à l'enthésite (âgés de 12 à 17 ans), et 29 patients atteints d'une arthrite psoriasique (âgés de 12 à 17 ans) ont été traités par Enbrel à une dose de 0,8 mg/kg (50 mg maximum par injection) administrée une fois par semaine pendant 12 semaines. Dans chaque sous-type d'AJI, la majorité des patients a répondu aux critères de l'ACR Pedi 30 et a montré une amélioration clinique des critères d'évaluation secondaires tels que le nombre d'articulations douloureuses et l'évaluation globale du médecin. Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

Sur les 127 patients de l'étude mère, 109 ont participé à l'étude d'extension en ouvert et ont fait l'objet d'un suivi pendant 8 années supplémentaires, soit une durée totale allant jusqu'à 10 ans. À la fin de l'étude d'extension, 84/109 (77 %) patients avaient terminé l'étude ; 27 (25 %) prenaient activement Enbrel, 7 (6 %) avaient arrêté le traitement en raison d'une maladie faible/inactive ; 5 (5 %) avaient repris Enbrel après un arrêt antérieur du traitement ; et 45 (41 %) avaient arrêté Enbrel (mais restaient en observation) ; 25/109 (23 %) patients ont définitivement quitté l'étude. Les améliorations de l'état clinique obtenues dans l'étude mère ont été généralement maintenues pour tous les critères d'efficacité pendant toute la période de suivi. Les patients prenant activement Enbrel ont pu entrer dans une période d'arrêt-retraitement facultative une fois au cours de l'étude d'extension, en fonction de la réponse clinique évaluée par l'investigateur. 30 patients sont entrés dans la période d'arrêt du traitement. Il a été rapporté que 17 patients avaient présenté une poussée (définie comme une

aggravation $\geq 30\%$ d'au moins 3 des 6 critères de l'ACR Pedi avec une amélioration $\geq 30\%$ d'au plus 1 des 6 critères restants et un minimum de 2 articulations atteintes) ; le délai médian de poussée après l'arrêt d'Enbrel a été de 190 jours. 13 patients ont été re-traités et le délai médian de re-traitement après l'arrêt a été estimé à 274 jours. En raison du faible nombre de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans l'étude mère.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique pour évaluer les effets de la poursuite du traitement par Enbrel chez les patients non répondeurs dans un délai de 3 mois après l'initiation du traitement par Enbrel. En outre, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de la diminution de la dose recommandée d'Enbrel après une utilisation à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo réalisée chez 211 patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (défini par un score sPGA ≥ 3 , une surface cutanée atteinte $\geq 10\%$, et un PASI ≥ 12). Les patients éligibles avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

Les patients ont reçu soit Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) soit le placebo une fois par semaine pendant 12 semaines. A la semaine 12, davantage de patients étaient répondeurs (exemple : PASI 75) dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo.

RESULTATS A 12 SEMAINES DANS LE PSORIASIS EN PLAQUES PEDIATRIQUE

	Enbrel 0,8 mg/kg une fois par semaine (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "blanchi" ou "quasi blanchi", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Abréviation : sPGA-évaluation globale statique par le médecin

a : $p < 0,0001$ comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients ont reçu Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires. Les réponses observées pendant la période en ouvert étaient similaires à celles observées pendant la période en double aveugle.

Pendant une période randomisée d'arrêt, un nombre significativement plus élevé de patients re-randomisés dans le groupe placebo a présenté une rechute (perte de la réponse au PASI 75) en comparaison aux patients re-randomisés dans le groupe Enbrel. En traitement continu, les réponses étaient maintenues jusqu'à 48 semaines.

La sécurité et l'efficacité à long terme d'Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine ont été évaluées dans une étude d'extension en ouvert chez 181 sujets pédiatriques atteints de psoriasis en plaques pendant une période maximale de 2 ans après l'étude de 48 semaines décrite ci-dessus. L'expérience à long terme avec Enbrel était généralement comparable à celle de l'étude initiale de 48 semaines et n'a révélé aucune nouvelle donnée de sécurité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations sériques d'etanercept ont été déterminées par la méthode immuno-enzymatique ELISA, qui détecte les produits de dégradation réagissant au dosage ELISA ainsi que la molécule mère.

Absorption

L'etanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutanée, atteignant une concentration maximale environ 48 heures après administration unique. La biodisponibilité absolue est de 76 %. Avec deux doses par semaine, on peut s'attendre à ce que les concentrations à l'état d'équilibre représentent environ deux fois celles que l'on mesure après administration unique. Après l'administration unique, par voie sous-cutanée de 25 mg d'Enbrel, la concentration sérique maximale moyenne observée chez les volontaires sains était de $1,65 \pm 0,66$ µg/ml, l'aire sous la courbe étant de $235 \pm 96,6$ µg•h/ml.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une C_{max} de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une ASC partielle de 297 mgh/l vs 316 mgh/l pour la dose de 50 mg d'Enbrel une fois par semaine (n = 21) vs 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine (n = 16) respectivement. Dans une étude en ouvert, croisée, avec administration unique de deux posologies différentes chez des volontaires sains, il a été démontré que l'administration d'une injection unique de 50 mg/ml d'etanercept était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'état d'équilibre ont été de 466 µg•h/ml et de 474 µg•h/ml respectivement pour Enbrel 50 mg une fois par semaine (n = 154) et pour Enbrel 25 mg deux fois par semaine (n = 148).

Distribution

La courbe de concentration d'etanercept en fonction du temps est biexponentielle. Le volume de distribution central d'etanercept est de 7,6 l, alors que le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 10,4 l.

Élimination

L'etanercept est éliminé lentement par l'organisme. Sa demi-vie est longue, environ 70 heures. Sa clairance est d'environ 0,066 l/h chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soit un peu moins que celle observée chez les volontaires sains (0,11 l/h). De plus, la pharmacocinétique d'Enbrel chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques est similaire.

Il n'existe apparemment aucune différence pharmacocinétique entre les hommes et les femmes.

Linéarité

La recherche d'une proportionnalité par rapport à la dose administrée n'a pas fait l'objet d'une évaluation particulière, mais il n'existe aucun signe de saturation de la clairance dans l'intervalle des posologies proposées.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Bien que l'on détecte de la radioactivité dans les urines après l'administration d'etanercept radiomarqué à des patients et à des volontaires sains, aucune augmentation des concentrations

d'etanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë. La présence d'une insuffisance rénale ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Insuffisance hépatique

Aucune augmentation des concentrations d'etanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Personnes âgées

L'analyse des concentrations sériques d'etanercept dans le cadre des études de pharmacocinétique de population a été étudiée pour mesurer l'impact du grand âge. La clairance et le volume estimés chez les patients âgés de 65 à 87 ans étaient comparables aux estimations obtenues chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

Dans un essai d'Enbrel dans l'arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire, 69 patients (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,4 mg d'Enbrel/kg deux fois par semaine pendant trois mois. Les courbes de concentration sériques étaient similaires à celles que l'on observe chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les enfants les plus jeunes (âgés de 4 ans) ont eu une clairance réduite (clairance augmentée quand elle est ajustée au poids) par rapport aux enfants plus âgés (âgés de 12 ans) et aux adultes. Une modélisation des dosages suggère que les enfants plus âgés (10 à 17 ans) auront des taux sériques proches de ceux des adultes, et que les plus jeunes enfants auront des taux notablement plus bas.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

Les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatrique (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) d'etanercept une fois par semaine jusqu'à 48 semaines. Les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre ont varié de 1,6 à 2,1 µg/ml aux semaines 12, 24 et 48. Ces concentrations moyennes chez les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatrique ont été similaires aux concentrations observées chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (traités par 0,4 mg/kg d'etanercept deux fois par semaine, jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine). Ces concentrations moyennes étaient similaires à celles observées chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par 25 mg d'etanercept deux fois par semaine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité d'Enbrel n'ont fait apparaître aucune dose limite toxique ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible. Au cours d'une batterie de tests réalisés in vitro et in vivo Enbrel a été considéré comme non génotoxique. Les études de carcinogénicité, et les évaluations standard de fertilité et de toxicité postnatales, n'ont pas pu être réalisées avec Enbrel à cause du développement d'anticorps neutralisants chez les rongeurs.

Enbrel n'a pas induit de mortalité ou de signe notable de toxicité chez la souris ou le rat à la dose de 2000 mg/kg en administration unique par voie sous-cutanée ou à la dose de 1000 mg/kg en injection unique par voie intraveineuse. Aucune dose limite toxique d'Enbrel ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible chez le singe cynomolgus n'ont été mises en évidence après administration deux fois par semaine par voie sous-cutanée pendant 4 à 26 semaines consécutives d'une dose de 15 mg/kg. Cette dose correspond à une ASC des concentrations plasmatiques 27 fois supérieure à celle obtenue chez l'homme à la dose recommandée de 25 mg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Chlorure de sodium
Chlorhydrate de L-arginine
Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (+ 2°C - + 8°C).

Ne pas congeler.

Enbrel peut être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximum de quatre semaines, non renouvelable ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être éliminé s'il n'est pas utilisé dans les quatre semaines suivant le retrait du réfrigérateur.

Conserver les stylos pré-remplis dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution injectable à 25 mg en stylo pré-rempli

Stylo pré-rempli contenant une seringue pré-remplie d'Enbrel de 25 mg. La seringue contenue dans le stylo est en verre transparent (verre de type I) avec une aiguille de gauge 27 en acier inoxydable, un protège-aiguille en caoutchouc et un piston en plastique.

Le capuchon du stylo pré-rempli contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex). Voir rubrique 4.4.

Boîtes de 4, 8 ou 24 stylos pré-remplis d'Enbrel avec 4, 8 ou 24 tampons alcoolisés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Solution injectable à 50 mg en stylo pré-rempli

Stylo pré-rempli contenant une seringue pré-remplie d'Enbrel de 50 mg. La seringue contenue dans le stylo est en verre transparent (verre de type I) avec une aiguille de gauge 27 en acier inoxydable, un protège-aiguille en caoutchouc et un piston en plastique.

Le capuchon du stylo pré-rempli contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex). Voir rubrique 4.4.

Boîtes de 2, 4 ou 12 stylos pré-remplis d'Enbrel avec 2, 4 ou 12 tampons alcoolisés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Avant l'injection, le stylo pré-rempli à usage unique d'Enbrel doit atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 minutes). Le protège aiguille ne doit pas être retiré pendant que le stylo atteint la température ambiante. Vue à travers la fenêtre d'inspection, la solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle, et peut contenir des petites particules de protéines translucides ou blanches.

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions d'utilisation".

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

Enbrel 25 mg solution injectable en stylo pré-rempli

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg solution injectable en stylo pré-rempli

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

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

Date de première autorisation : 3 février 2000

Date du dernier renouvellement : 26 novembre 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 10 mg poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque présentation contient 10 mg d'etanercept. Après reconstitution, la solution contient 10 mg/ml d'etanercept.

Etanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. Etanercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable (poudre pour injection).

La poudre est blanche. Le solvant est un liquide limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Arthrite juvénile idiopathique

Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

Psoriasis en plaques pédiatrique

Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Enbrel doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'arthrite juvénile idiopathique ou du psoriasis en plaques pédiatrique. La Carte Patient devra être donnée aux patients traités par Enbrel.

Posologie

Populations particulières

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Le flacon dosé à 10 mg est destiné aux enfants auxquels il a été prescrit une dose de 10 mg ou moins. Chaque flacon d'Enbrel 10 mg doit être utilisé à un moment et à un patient donné, et le reste du flacon doit être jeté.

Arthrite juvénile idiopathique

La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection), administrée deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections ou de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondeurs après 4 mois.

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Des données limitées de sécurité provenant d'un registre de patients suggèrent cependant que le profil de sécurité chez les enfants âgés de 2 à 3 ans est similaire à celui des adultes et des enfants âgés 4 ans et plus, à une dose de 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine (voir rubrique 5.1).

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans l'indication arthrite juvénile idiopathique.

Psoriasis en plaques pédiatrique (6 ans et plus)

La dose recommandée est de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines. Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le schéma de durée du traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine.

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques.

Mode d'administration

Enbrel est administré par injection sous-cutanée. Enbrel poudre pour solution doit être reconstitué dans 1 ml de solvant avant utilisation (voir rubrique 6.6).

Des instructions complètes pour la préparation et l'administration du flacon reconstitué d'Enbrel sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions d'utilisation".

Des instructions détaillées concernant les cas de modification involontaire de dose, y compris des doses oubliées, ou de modification du calendrier d'injection, sont fournies en rubrique 3 de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Septicémie ou risque de septicémie.

Un traitement par Enbrel ne devrait pas être initié chez les patients ayant une infection active y compris les infections chroniques ou localisées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou indiqués) dans le dossier du patient.

Infections

Les infections doivent être recherchées chez les patients avant, pendant, et après le traitement par Enbrel, en prenant en compte que la demi-vie d'élimination moyenne d'etanercept est d'environ 70 heures (entre 7 et 300 heures).

Des infections graves, septicémies, tuberculoses, et infections opportunistes, y compris des infections fongiques invasives, listérioses et légionelloses, ont été rapportées avec Enbrel (voir rubrique 4.8). Ces infections étaient dues à des bactéries, des mycobactéries, des champignons, des virus et des parasites (y compris des protozoaires). Dans certains cas, des infections fongiques particulières et d'autres infections opportunistes n'ont pas été diagnostiquées, ce qui s'est traduit par un retard d'initiation du traitement approprié et parfois par un décès. Lors de l'évaluation du risque d'infection chez un patient, son exposition à des facteurs de risque spécifiquement associés à certaines infections opportunistes (par exemple une exposition à des mycoses endémiques) doit être prise en compte.

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients traités par Enbrel développant une nouvelle infection. Le traitement par Enbrel doit être interrompu si le patient développe une infection grave. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Enbrel chez les patients atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées. Les médecins doivent prescrire Enbrel avec prudence aux patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques, ou ayant un terrain prédisposant aux infections comme un diabète sévère ou mal équilibré.

Tuberculose

Des cas de tuberculose active comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses avec localisation extra-pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel.

Avant de débiter un traitement par Enbrel, une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être effectuée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé portant sur les antécédents personnels de tuberculose ou sur d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et sur un traitement immunosuppresseur ancien et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces tests sur la Carte Patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut s'avérer faussement négatif, en particulier chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Enbrel ne doit pas être initié. En cas de diagnostic d'une tuberculose inactive (« latente »), un traitement antituberculeux prophylactique approprié doit être mis en œuvre avant d'initier Enbrel, et en accord avec les recommandations locales. Dans un tel cas, le rapport bénéfice/risque du traitement par Enbrel doit être soigneusement évalué.

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

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B a été rapportée chez des patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et traités par un anti-TNF, y compris Enbrel. Cela inclut les cas de réactivation de l'hépatite B chez les patients positifs pour les anticorps anti-HBc mais négatifs pour les antigènes HBs. Les patients devront faire l'objet d'un dépistage de l'infection à VHB avant d'initier un traitement par Enbrel. Si les résultats du dépistage sont positifs, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B. La prudence est de mise lors de l'administration d'Enbrel à des patients présentant des antécédents d'infection par le VHB. Chez ces patients, il faudra surveiller attentivement les signes et les symptômes d'une infection active par le VHB pendant toute la

durée du traitement et pendant plusieurs semaines après la fin du traitement. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral associé à un anti-TNF n'est disponible. Chez les patients qui développent une infection à VHB, le traitement par Enbrel doit être interrompu et un traitement antiviral efficace associé à un traitement symptomatique approprié, doit être instauré.

Aggravation d'hépatite C

Des cas d'aggravation d'hépatite C ont été rapportés chez les patients recevant Enbrel. Enbrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'hépatite C.

Traitement concomitant avec l'anakinra

L'administration concomitante d'Enbrel et de l'anakinra a été associée à une augmentation du risque d'infections graves et de neutropénies comparativement à Enbrel administré en monothérapie. Cette association n'a pas démontré un bénéfice clinique supérieur. Par conséquent l'association d'Enbrel et de l'anakinra n'est pas recommandée (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions allergiques

Des réactions allergiques associées à l'administration d'Enbrel ont été fréquemment rapportées. Ces réactions allergiques ont inclus des cas d'angioedème et d'urticaire ; des réactions graves se sont produites. En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Enbrel doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être initié.

L'embout en caoutchouc (fermeture) de la seringue de diluant contient du latex (caoutchouc naturel sec) pouvant provoquer des réactions d'hypersensibilité lorsqu'il est manipulé par, ou lorsqu'Enbrel est administré à, des personnes présentant une sensibilité connue ou potentielle au latex.

Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris Enbrel, altèrent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire des cellules. Dans une étude portant sur 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, il n'a pas été mis en évidence de diminution de l'hypersensibilité de type retardé, de diminution des taux d'immunoglobulines ou de modification de la numération des populations de cellules effectrices.

Deux patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont développé une varicelle avec des signes et des symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle. Les patients exposés au virus de la varicelle doivent temporairement arrêter leur traitement par Enbrel et un traitement prophylactique par immunoglobulines spécifiques doit être envisagé.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel chez des patients immunodéprimés n'ont pas été évaluées.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Tumeurs solides et troubles hématopoïétiques (à l'exclusion des cancers cutanés)

Divers cas de tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.8).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, plus de cas de lymphomes ont été observés parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients témoins. Cependant, la survenue était rare et la période de suivi des patients sous placebo était plus courte que celle des patients ayant reçu un traitement par anti-TNF. Après commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde quand la maladie est ancienne, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'estimation du risque.

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d'autres tumeurs malignes solides et hématopoïétiques chez les patients traités par anti-TNF ne peut être écartée. La prudence est de mise lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par anti-TNF incluant Enbrel (initiation du traitement \leq 18 ans). Environ la moitié des cas était des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Cancers cutanés

Des cas de cancers cutanés mélanomateux et non mélanomateux (CCNM) ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF dont Enbrel. Des cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été rarement rapportés après commercialisation chez des patients traités par Enbrel. Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, particulièrement ceux qui présentent des facteurs de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques contrôlés, un plus grand nombre de cas de CCNM a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport aux patients témoins, particulièrement chez les patients atteints de psoriasis.

Vaccinations

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients traités par Enbrel. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités par Enbrel.

Dans une étude clinique randomisée, contrôlée contre placebo en double aveugle, menée chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, 184 patients ont également reçu un vaccin pneumococcique polysaccharidique multivalent à la semaine 4. Dans cette étude, la plupart des patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel étaient capables d'augmenter la réponse immunitaire des cellules B activées au vaccin pneumococcique polysaccharidique. Cependant les titres en agrégat étaient modérément bas et quelques patients avaient augmenté leurs titres d'un facteur 2 par rapport aux patients qui n'étaient pas traités par Enbrel. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Formation d'auto-anticorps

Le traitement par Enbrel est susceptible d'entraîner la formation d'anticorps auto-immuns (voir rubrique 4.8).

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopenies et de très rares cas d'anémie aplasique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Enbrel ayant des antécédents d'atteinte hématologique. Tous les patients et les parents/aidants doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleur oropharyngée, ecchymoses, saignement, pâleur) sous Enbrel ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération de la formule sanguine, doivent être pratiqués en urgence ; si une atteinte hématologique est confirmée, le traitement par Enbrel doit être arrêté.

Troubles neurologiques

De rares cas de troubles de démyélinisation du SNC ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel (voir rubrique 4.8). De rares cas de polyneuropathies périphériques démyélinisantes ont également été rapportés (dont le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, la polyneuropathie démyélinisante et la neuropathie motrice multifocale). Bien qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé afin d'étudier le traitement par Enbrel chez des patients atteints de sclérose en plaques, des essais réalisés avec d'autres anti-TNF chez des patients atteints de sclérose en plaques ont mis en évidence une majoration de l'activité de la maladie. Il est recommandé d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque, avec une évaluation neurologique avant de prescrire Enbrel chez les patients présentant une maladie démyélinisante préexistante ou de survenue récente, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement en association

Au cours d'un essai clinique contrôlé d'une durée de deux ans chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas révélé de données de sécurité inattendues, et le profil de sécurité d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés en monothérapie. Des études à long terme visant à évaluer la sécurité de cette association sont actuellement en cours. La sécurité à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) n'a pas été établie.

L'association d'Enbrel à d'autres traitements systémiques ou la photothérapie dans le traitement du psoriasis n'a pas été étudiée.

Insuffisances rénale et hépatique

Sur la base de données de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2) aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ; l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

Insuffisance cardiaque congestive

Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel ont été rapportés après commercialisation. De rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans maladie cardiovasculaire préexistante connue ont également été rapportés. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux vastes essais cliniques évaluant l'utilisation d'Enbrel dans le traitement de l'ICC ont pris fin de façon prématurée du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données de l'un de ces essais suggèrent une tendance possible vers l'aggravation de l'ICC, chez les patients qui recevaient Enbrel.

Hépatite alcoolique

Dans une étude de phase II randomisée, contrôlée contre placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour une hépatite alcoolique modérée à sévère, Enbrel n'a pas été efficace et le taux de mortalité des patients traités par Enbrel était significativement plus élevé après 6 mois. Par conséquent, Enbrel ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hépatite alcoolique. Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant également une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener

Un essai contrôlé contre placebo, dans lequel 89 patients adultes étaient traités par Enbrel ajouté au traitement standard (incluant du cyclophosphamide ou du méthotrexate, et des glucocorticoïdes) pendant une durée médiane de 25 mois, n'a pas démontré qu'Enbrel est un traitement efficace dans la granulomatose de Wegener. L'incidence des tumeurs malignes non cutanées de différents types a été significativement plus élevée chez les patients traités par Enbrel que dans le groupe témoin. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémie chez des patients traités pour un diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés suite à l'initiation d'Enbrel chez des patients qui recevaient un traitement antidiabétique. Ces hypoglycémies ont nécessité une diminution du traitement antidiabétique chez certains de ces patients.

Populations particulières

Personnes âgées

Au cours des études de phase 3 dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, aucune différence globale en termes d'événements indésirables, d'événements indésirables graves et d'infections graves n'a été observée chez les patients âgés de 65 ans ou plus recevant Enbrel par rapport à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement de personnes âgées et une attention particulière doit être portée vis-à-vis de la survenue d'infections.

Population pédiatrique

Vaccinations

Il est recommandé que les patients pédiatriques aient si possible leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant d'initier un traitement par Enbrel (voir Vaccinations ci-dessus).

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

Traitement concomitant avec l'anakinra

Les patients adultes traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves par rapport aux patients traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par l'anakinra en monothérapie (données historiques).

En outre, au cours d'un essai contrôlé contre placebo, en double aveugle, mené chez des patients adultes recevant un traitement de fond par le méthotrexate, les patients traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves (7 %) et de neutropénies que les patients traités par Enbrel (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'association d'Enbrel et de l'anakinra n'a pas démontré de bénéfice clinique supérieur et n'est par conséquent pas recommandée.

Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent cette utilisation n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients adultes traités par des doses stables de sulfasalazine et chez lesquels Enbrel était ajouté, les patients du groupe recevant cette association ont présenté une diminution significative du nombre moyen de globules blancs, par rapport aux groupes traités par Enbrel ou la sulfasalazine en monothérapie. La signification clinique de cette interaction est inconnue. Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils envisagent un traitement en association avec la sulfasalazine.

Absence d'interactions

Au cours des essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsqu'Enbrel était administré avec des glucocorticoïdes, des salicylés (sauf la sulfasalazine), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou le méthotrexate. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations sur la vaccination.

Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée au cours des études avec le méthotrexate, la digoxine ou la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager d'utiliser une contraception appropriée pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à trois semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Des études de toxicité sur le développement réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de dommage pour le fœtus ou pour le rat nouveau-né qui serait dû à l'etanercept. Les effets de l'etanercept sur l'issue des grossesses ont été étudiés au cours de deux études de cohortes observationnelles. Un taux plus élevé des malformations congénitales majeures a été observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre (n = 370) aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (n = 164) (odds ratio ajusté de 2,4 ; IC à 95 % : 1,0-5,5). Les types de malformations congénitales majeures correspondaient à ceux les plus fréquemment rencontrés dans la population générale et aucun profil particulier d'anomalie n'a été identifié. Il n'a été observé aucune modification de la fréquence des avortements spontanés, de la mortinatalité, ou des malformations mineures. Dans le cadre d'une autre étude observationnelle du registre menée dans plusieurs pays et comparant le risque d'effets indésirables à l'issue de la grossesse chez les femmes exposées à l'etanercept au cours des 90 premiers jours de grossesse (n = 425) à celles exposées à des médicaments non biologiques (n = 3 497), il n'a été observé aucun risque accru de malformations congénitales majeures (odds ratio [OR] non ajusté de 1,22 ; IC à 95 % : 0,79-1,90 ; OR ajusté de 0,96 ; IC à 95 % : 0,58-1,60 après ajustement pour le pays, la maladie maternelle, la parité, l'âge maternel et le tabagisme au début de la grossesse). De plus, cette étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales mineures, de naissance prématurée, de mortinatalité ou d'infections au cours de la première année de vie des nourrissons nés de femmes exposées à l'etanercept pendant leur grossesse. Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

L'etanercept traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par Enbrel pendant la grossesse. Les conséquences cliniques ne sont pas connues, mais les nourrissons pourraient être exposés à un risque accru d'infection. Il n'est généralement pas recommandé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement

Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Des informations limitées issues de la littérature publiée indiquent que l'etanercept a été détecté à de faibles taux dans le lait maternel. L'utilisation de l'etanercept pendant l'allaitement pourrait être envisagée en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Bien que l'on s'attende à ce que l'exposition systémique chez un nourrisson allaité soit faible en raison de la dégradation importante de l'etanercept dans le tractus gastro-intestinal, les données disponibles concernant l'exposition systémique chez le nourrisson allaité sont limitées. Par conséquent, l'administration de vaccins vivants (par exemple, BCG) à un nourrisson allaité lorsque la mère reçoit de l'etanercept pourrait être envisagée 16 semaines après l'arrêt de l'allaitement (ou à un moment antérieur si les taux sériques d'etanercept chez le nourrisson sont indétectables).

Fertilité

Il n'existe pas de données précliniques disponibles sur la toxicité péri- et postnatale de l'etanercept, ni sur les effets de l'etanercept sur la fertilité et la fonction reproductrice générale.

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

Enbrel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Population pédiatrique

Effets indésirables chez l'enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique

En général, les événements indésirables chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont été similaires en fréquence et en nature à ceux observés chez les adultes (voir plus bas, Effets indésirables chez l'adulte). Les différences par rapport aux adultes et les autres particularités sont décrites dans les rubriques suivantes.

Les types d'infections rapportés dans les essais cliniques chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 2 à 18 ans étaient généralement peu sévères à modérés et similaires aux types d'infections communément observés chez des patients pédiatriques. Les événements indésirables sévères rapportés ont été des varicelles avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle (voir aussi rubrique 4.4), appendicite, gastro-entérite, dépression / trouble de la personnalité, ulcère cutané, œsophagite / gastrite, choc septique à streptocoque du groupe A, diabète de type I et infection d'une plaie post-opératoire et du tissu mou.

Dans une étude chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 4 à 17 ans, 43 des 69 enfants (62 %) ont présenté une infection en recevant Enbrel pendant les 3 mois de l'étude (partie 1 en ouvert) et la fréquence ainsi que la sévérité des infections étaient similaires chez les 58 patients ayant poursuivi l'étude d'extension en ouvert pendant 12 mois. Les types et la proportion de l'ensemble des événements indésirables chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques d'Enbrel chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et

étaient en majorité d'intensité légère. Plusieurs événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les 69 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant reçu Enbrel pendant 3 mois en comparaison aux 349 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il s'agissait de céphalées (19 % des patients, 1,7 événement par patient-année), nausées (9 %, 1,0 événement par patient-année), douleurs abdominales (19 %, 0,74 événement par patient-année), et vomissements (13 %, 0,74 événement par patient-année).

Quatre cas de syndrome d'activation macrophagique ont été rapportés au cours des essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique.

Effets indésirables chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques

Dans une étude sur 48 semaines réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans et atteints de psoriasis en plaques, les événements indésirables rapportés ont été similaires à ceux observés dans les études antérieures réalisées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques.

Population adulte

Effets indésirables chez l'adulte

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaisons, rougeurs et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections des voies aériennes supérieures, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les céphalées, les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont également été rapportés avec Enbrel. Les anti-TNF, comme Enbrel, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer. Les infections graves touchent moins de 1 patient sur 100 traités par Enbrel. Les cas rapportés incluaient des infections fatales, des infections mettant en jeu le pronostic vital et des septicémies. Diverses tumeurs malignes ont également été rapportées avec l'utilisation d'Enbrel, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome).

Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopenie et de très rares cas d'anémie aplasique. Des épisodes de démyélinisation, centrale et périphérique, ont été observés, respectivement rarement et très rarement, au cours de l'utilisation d'Enbrel. De cas rares de lupus, de syndrome lupique et de vascularite ont été observés.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La liste des effets indésirables ci-dessous est issue de l'expérience des essais cliniques et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infections (y compris infection des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infection cutanée)*		Infections graves (y compris pneumonie, cellulite, arthrite bactérienne, septicémie et infection parasitaire)*	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales et à légionelle)*		Réactivation de l'hépatite B, listériose
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Cancer cutané non mélanomateux* (voir rubrique 4.4)	Mélanome malin (voir rubrique 4.4), lymphome, leucémie		Carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4), sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombopénie, anémie, leucopénie, neutropénie	Pancytopénie*	Anémie aplasique*	Histiocytose hémato-phagique (syndrome d'activation macrophagique) †
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir : « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »), formation d'autoanticorps*	Vascularites (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angioedème, bronchospasme), sarcoïdose		Aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections du système nerveux	Céphalées			Episodes de démyélinisation du SNC pouvant évoquer une sclérose en plaques ou un tableau de démyélinisation localisée telle qu'une névrite optique ou une myélite transverse (voir rubrique 4.4), épisodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4), crise convulsive		
Affections oculaires			Uvéite, sclérite			
Affections cardiaques			Aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4)	Insuffisance cardiaque congestive <i>de novo</i> (voir rubrique 4.4)		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumonie et la fibrose pulmonaire)*		
Affections gastro-intestinales			Maladie intestinale inflammatoire			
Affections hépatobiliaires			Elévation des enzymes hépatiques*	Hépatite auto-immune*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruption cutanée	Angioedème, psoriasis (y compris première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse, principalement palmo-plantaire), urticaire, éruption psoriasiforme	Syndrome de Stevens-Johnson, Vascularite cutanée (incluant la vascularite d'hypersensibilité), érythème polymorphe, réactions lichénoïdes	Nécrolyse épidermique toxique	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux cutané subaigu, syndrome de type lupus		
Affections du rein et des voies urinaires						Glomérulonéphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)*	Fièvre				

*Voir : « Description de certains effets indésirables », ci-dessous.

† Voir le paragraphe 'Effets indésirables chez l'enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique' ci-dessus.

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

L'apparition de cent vingt-neuf nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, incluant 231 patients traités par Enbrel associé au méthotrexate dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée. Au total, 2 tumeurs malignes ont été rapportées au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Au cours des études cliniques conduites pendant plus de 2 ans chez 351 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 6 tumeurs malignes

ont été rapportées chez des patients traités par Enbrel. Dans un groupe de 2711 patients atteints de psoriasis en plaques et traités par Enbrel sur une durée maximale de 2,5 ans dans les études en double-aveugle et en ouvert, 30 tumeurs malignes et 43 cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés.

Dans un groupe de 7416 patients traités par Enbrel au cours des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis, 18 lymphomes ont été rapportés.

Divers cas de tumeurs malignes (incluant cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été également rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection

L'incidence des réactions au site de l'injection était significativement plus élevée chez les patients atteints d'affections rhumatismales traités par Enbrel comparativement au placebo (36 % vs 9 %). Les réactions au site d'injection sont survenues généralement au cours du premier mois de traitement. Leur durée moyenne était d'environ 3 à 5 jours. La majorité des réactions au site d'injection dans les groupes traités par Enbrel n'a nécessité aucun traitement. La majorité des patients ayant reçu un traitement ont reçu des préparations topiques telles que des corticoïdes, ou des antihistaminiques oraux. Par ailleurs, certains patients ont développé des réactions « de rappel » caractérisées par l'apparition d'une réaction cutanée au site d'injection le plus récent accompagnée de réactions cutanées aux sites d'injections précédents. Ces réactions étaient généralement transitoires et ne sont pas réapparues lors de la poursuite du traitement.

Au cours des essais contrôlés chez les patients atteints de psoriasis en plaques, environ 13,6 % des patients traités par Enbrel ont développé des réactions au site d'injection par rapport à 3,4 % des patients sous placebo au cours des 12 premières semaines de traitement.

Infections graves

Au cours des essais contre placebo, aucune augmentation de l'incidence des infections graves (fatales, mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une administration intraveineuse d'antibiotiques) n'a été observée. Des infections graves sont survenues chez 6,3 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel jusqu'à 48 mois. Ces infections incluaient abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, zona, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection des voies urinaires, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par le méthotrexate en monothérapie, soit par Enbrel associé au méthotrexate, les taux d'infections graves étaient similaires parmi les groupes de traitement. Cependant, il ne peut être exclu que l'association d'Enbrel au méthotrexate puisse être associée à une augmentation du taux d'infections.

Il n'y a pas eu de différence dans les taux d'infection parmi les patients traités avec Enbrel et ceux sous placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contrôlés contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient cellulite, gastro-entérite, pneumonie, cholécystite, ostéomyélite, gastrite, appendicite, fasciite à streptocoque, myosite, choc septique, diverticulite et abcès. Au cours des essais en double aveugle et en ouvert dans le rhumatisme psoriasique, il a été rapporté un cas d'infection grave (pneumonie).

Des infections graves ou fatales ont été rapportées lors de l'utilisation d'Enbrel ; les agents pathogènes identifiés sont des bactéries, des mycobactéries (y compris le bacille de la tuberculose), des virus et des champignons. Certaines sont apparues quelques semaines après le début du traitement par Enbrel chez des patients ayant des affections sous-jacentes (par exemple diabète, insuffisance cardiaque congestive, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement par Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel, notamment des infections fongiques invasives, parasitaires (dont celles à protozoaires), virales (dont zona), bactériennes (dont *Listeria* et *Legionella*), et mycobactériennes atypiques. Selon des données combinées des essais cliniques, l'incidence globale des infections opportunistes a été de 0,09 % chez les 15 402 sujets ayant reçu Enbrel. Le taux d'événements rapportés à l'exposition était de 0,06 événement pour 100 patient-années. Environ la moitié des cas d'infections opportunistes rapportés dans le monde après commercialisation étaient des infections fongiques invasives. Les infections fongiques invasives les plus fréquemment rapportées concernaient *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, et *Histoplasma*. Plus de la moitié des décès liés à des infections opportunistes était due à des infections fongiques invasives. La majorité des cas de décès concernait des patients atteints de pneumonie à *Pneumocystis*, d'infection fongique systémique non spécifiée, ou d'aspergillose (voir rubrique 4.4).

Auto-anticorps

Des analyses sanguines à la recherche d'auto-anticorps ont été réalisées à différents moments chez les patients adultes. Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels le taux d'anticorps anti-nucléaires (AAN) a été mesuré, le pourcentage de patients ayant développé de nouveaux AAN positifs ($\geq 1:40$) était plus élevé chez les patients traités par Enbrel (11 %) que chez les patients sous placebo (5 %). Le pourcentage de patients ayant développé de nouveaux anticorps anti-ADN double brin positifs était aussi plus élevé par dosage radio-immunologique (15 % des patients traités par Enbrel contre 4 % des patients sous placebo) et par recherche sur *Crithidia lucilliae* (3 % des patients traités par Enbrel contre 0 % des patients sous placebo). La proportion de patients traités par Enbrel ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire par rapport aux patients sous placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

De rares cas de patients (y compris ceux ayant un facteur rhumatoïde positif), ayant développé d'autres auto-anticorps associés à un syndrome lupique ou à des éruptions compatibles sur le plan clinique et après biopsie, avec un lupus cutané subaigu ou un lupus discoïde ont été rapportés.

Pancytopénie et anémie aplasique

Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'anémie aplasique ont été rapportés, dont certains d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Pneumopathie interstitielle diffuse

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,06 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse a été de 0,47 % (peu fréquent). Après commercialisation, des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains d'issue fatale.

Traitement concomitant avec l'anakinra

Dans les études où les patients adultes ont reçu un traitement concomitant par Enbrel et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à Enbrel en monothérapie et 2 % des patients (3/139) ont développé une neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 1000/\text{mm}^3$). Tandis qu'il présentait une neutropénie, un patient a développé une cellulite qui a guéri après hospitalisation (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Élévation des enzymes hépatiques

Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,54 % (peu fréquent). Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques a été de 4,18 % (fréquent).

Hépatite auto-immune

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,02 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune a été de 0,24 % (peu fréquent).

Population pédiatrique

Voir Résumé du profil de tolérance, ci-dessus.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucune dose limite toxique n'a été observée durant les essais cliniques menés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose de charge intraveineuse de 32 mg/m², suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m² administrées deux fois par semaine. Un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde s'est auto-administré par erreur 62 mg d'Enbrel par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant trois semaines sans présenter d'effets indésirables. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF α), Code ATC : L04AB01

Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. Des taux élevés de TNF sont également retrouvés dans les membranes synoviales et les plaques de psoriasis des patients atteints de rhumatisme psoriasique, et dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Dans le psoriasis en plaques, l'infiltration par les cellules inflammatoires, y compris les cellules T, conduit à une augmentation des taux de TNF dans les lésions psoriasiques, comparativement aux taux observés au niveau des zones non atteintes de la peau. L'etanercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface inhibant ainsi l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine sont des cytokines pro-inflammatoires qui lient deux récepteurs distincts à la surface des cellules : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55-kilodaltons (p55) et de 75-kilodaltons (p75). Ces deux TNFR existent naturellement sous des formes membranaires et solubles. On pense que les TNFR solubles régulent l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine existent principalement sous forme d'homotrimères, leur activité biologique étant dépendante de la réticulation des TNFR à la surface des cellules. Les récepteurs dimères solubles tels qu'etanercept présentent une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères et sont des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires. En outre, l'utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

Mécanisme d'action

La majorité des atteintes articulaires de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante, et des atteintes cutanées du psoriasis en plaques est médiée par des molécules pro-inflammatoires qui appartiennent à un réseau contrôlé par le TNF. Le mécanisme d'action supposé d'etanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNFR de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. Etanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

Efficacité et sécurité cliniques

Cette rubrique présente les données issues de trois études dans l'arthrite juvénile idiopathique, d'une étude chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques, de quatre études chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde et de quatre études chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours d'une étude en deux parties, de 69 enfants présentant une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire avec différentes formes de début de la maladie (polyarthrite, pauciarthrite, origine systémique). Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 4 à 17 ans avec une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire d'intensité modérée à sévère, réfractaires ou intolérants au méthotrexate. Une dose stable d'un seul anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou de prednisone (< 0,2 mg/kg/jour ou 10 mg maximum) a été maintenue chez les patients. Dans la première partie de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg (maximum 25 mg par injection) d'Enbrel administré par voie sous-cutanée deux fois par semaine. Dans la deuxième partie de l'étude, les patients avec une réponse clinique à 90 jours ont été randomisés pour soit rester sous Enbrel, soit recevoir un placebo pendant quatre mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration $\geq 30\%$ d'au moins trois des six critères de base du score ACR Pedi et une aggravation $\geq 30\%$ d'au plus un des six critères, incluant le nombre d'articulations atteintes, la limitation des mouvements, les évaluations globales par le médecin et par le patient/parent, le handicap fonctionnel et la vitesse de sédimentation (vs). La rechute clinique était définie comme une aggravation $\geq 30\%$ de trois des six critères et une amélioration $\geq 30\%$ d'au plus un des six critères ainsi qu'un minimum de deux articulations atteintes.

Dans la première partie de l'étude, 51 des 69 patients (74 %) ont bénéficié d'une réponse clinique et ont été inclus dans la deuxième partie de l'étude. Dans la deuxième partie de l'étude, 6 des 25 patients (24 %) maintenus sous Enbrel ont eu une rechute clinique en comparaison à 20 sur 26 patients (77 %) sous placebo ($p=0,007$). A partir du début de la deuxième partie de l'étude, la médiane du délai de rechute clinique a été supérieure ou égale à 116 jours pour les patients ayant reçu Enbrel et 28 jours pour les patients sous placebo. Parmi les patients ayant bénéficié d'une réponse clinique à 90 jours et qui ont été inclus dans la deuxième partie de l'étude, certains des patients maintenus sous Enbrel ont continué à s'améliorer entre le troisième mois et le septième mois alors que ceux sous placebo ne se sont pas améliorés.

Dans une étude d'extension de sécurité, en ouvert, 58 patients pédiatriques de l'étude mentionnée ci-dessus (à partir de l'âge de 4 ans au moment du recrutement) ont continué à recevoir Enbrel pour une durée allant jusqu'à 10 ans. Les taux d'événements indésirables graves et d'infections graves n'ont pas augmenté avec une exposition à long terme.

La sécurité à long terme d'une monothérapie par Enbrel ($n=103$), d'Enbrel plus méthotrexate ($n=294$) ou d'une monothérapie par le méthotrexate ($n=197$) a été évaluée pendant une période maximale de 3 ans dans un registre de 594 enfants âgés de 2 à 18 ans présentant une arthrite juvénile idiopathique, parmi lesquels 39 étaient âgés de 2 à 3 ans. En général, les infections ont été plus fréquemment

rapportées chez les patients traités par etanercept comparé au méthotrexate seul (3,8 contre 2 %), et les infections associées à l'utilisation d'etanercept ont été de nature plus sévère.

Dans une autre étude en ouvert à bras unique (n=127), 60 patients atteints d'une oligoarthritis extensive (OE) (15 patients âgés de 2 à 4 ans, 23 patients âgés de 5 à 11 ans et 22 patients âgés de 12 à 17 ans), 38 patients atteints d'une arthrite liée à l'enthésite (âgés de 12 à 17 ans), et 29 patients atteints d'une arthrite psoriasique (âgés de 12 à 17 ans) ont été traités par Enbrel à une dose de 0,8 mg/kg (50 mg maximum par injection) administrée une fois par semaine pendant 12 semaines. Dans chaque sous-type d'AJI, la majorité des patients a répondu aux critères de l'ACR Pedi 30 et a montré une amélioration clinique des critères d'évaluation secondaires tels que le nombre d'articulations douloureuses et l'évaluation globale du médecin. Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

Sur les 127 patients de l'étude mère, 109 ont participé à l'étude d'extension en ouvert et ont fait l'objet d'un suivi pendant 8 années supplémentaires, soit une durée totale allant jusqu'à 10 ans. À la fin de l'étude d'extension, 84/109 (77 %) patients avaient terminé l'étude ; 27 (25 %) prenaient activement Enbrel, 7 (6 %) avaient arrêté le traitement en raison d'une maladie faible/inactive ; 5 (5 %) avaient repris Enbrel après un arrêt antérieur du traitement ; et 45 (41 %) avaient arrêté Enbrel (mais restaient en observation) ; 25/109 (23 %) patients ont définitivement quitté l'étude. Les améliorations de l'état clinique obtenues dans l'étude mère ont été généralement maintenues pour tous les critères d'efficacité pendant toute la période de suivi. Les patients prenant activement Enbrel ont pu entrer dans une période d'arrêt-retraitement facultative une fois au cours de l'étude d'extension, en fonction de la réponse clinique évaluée par l'investigateur. 30 patients sont entrés dans la période d'arrêt du traitement. Il a été rapporté que 17 patients avaient présenté une poussée (définie comme une aggravation ≥ 30 % d'au moins 3 des 6 critères de l'ACR Pedi avec une amélioration ≥ 30 % d'au plus 1 des 6 critères restants et un minimum de 2 articulations atteintes) ; le délai médian de poussée après l'arrêt d'Enbrel a été de 190 jours. 13 patients ont été re-traités et le délai médian de re-traitement après l'arrêt a été estimé à 274 jours. En raison du faible nombre de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans l'étude mère.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique pour évaluer les effets de la poursuite du traitement par Enbrel chez les patients non répondeurs dans un délai de 3 mois après l'initiation du traitement par Enbrel. En outre, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de la diminution de la dose recommandée d'Enbrel après une utilisation à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo réalisée chez 211 patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (défini par un score sPGA ≥ 3 , une surface cutanée atteinte ≥ 10 %, et un PASI ≥ 12). Les patients éligibles avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

Les patients ont reçu soit Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) soit le placebo une fois par semaine pendant 12 semaines. A la semaine 12, davantage de patients étaient répondeurs (exemple : PASI 75) dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo.

RESULTATS A 12 SEMAINES DANS LE PSORIASIS EN PLAQUES PEDIATRIQUE

	Enbrel 0,8 mg/kg une fois par semaine (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA “blanchi” ou “quasi blanchi”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Abréviation: sPGA-évaluation globale statique par le médecin

a : p < 0,0001 comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients ont reçu Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires. Les réponses observées pendant la période en ouvert étaient similaires à celles observées pendant la période en double aveugle.

Pendant une période randomisée d'arrêt, un nombre significativement plus élevé de patients re-randomisés dans le groupe placebo a présenté une rechute (perte de la réponse au PASI 75) en comparaison aux patients re-randomisés dans le groupe Enbrel. En traitement continu, les réponses étaient maintenues jusqu'à 48 semaines.

La sécurité et l'efficacité à long terme d'Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine ont été évaluées dans une étude d'extension en ouvert chez 181 sujets pédiatriques atteints de psoriasis en plaques pendant une période maximale de 2 ans après l'étude de 48 semaines décrite ci-dessus. L'expérience à long terme avec Enbrel était généralement comparable à celle de l'étude initiale de 48 semaines et n'a révélé aucune nouvelle donnée de sécurité.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, présentant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond antirhumatismaux (DMARD). Des doses de 10 mg ou 25 mg d'Enbrel ou du placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Les résultats de cet essai contrôlé ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, à l'aide des critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR).

Les réponses ACR 20 et ACR 50 étaient supérieures chez les patients traités par Enbrel par rapport au placebo à 3 et 6 mois (ACR 20 : Enbrel 62 % et 59 %, placebo 23 % et 11 % à 3 et 6 mois respectivement ; ACR 50 : Enbrel 41 % et 40 %, placebo 8 % et 5 % à 3 et 6 mois respectivement ; p < 0,01 Enbrel vs placebo à tous les temps d'évaluation pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

Environ 15 % des sujets recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5 % des sujets du bras placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment toujours obtenues dans les 3 mois. Une réponse dose-dépendante a été observée ; les résultats avec 10 mg étaient intermédiaires entre le placebo et 25 mg. Enbrel était significativement supérieur au placebo sur tous les items des critères ACR, ainsi que sur les autres mesures d'activité de la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la raideur matinale. L'échelle HAQ (Health Assessment Questionnaire), incluant le handicap, l'activité, l'état mental, l'état général, l'état des fonctions articulaires, a été évaluée tous les 3 mois pendant l'essai. Tous les sous-domaines de l'échelle HAQ ont été améliorés chez les patients traités par Enbrel par rapport aux témoins à 3 et 6 mois.

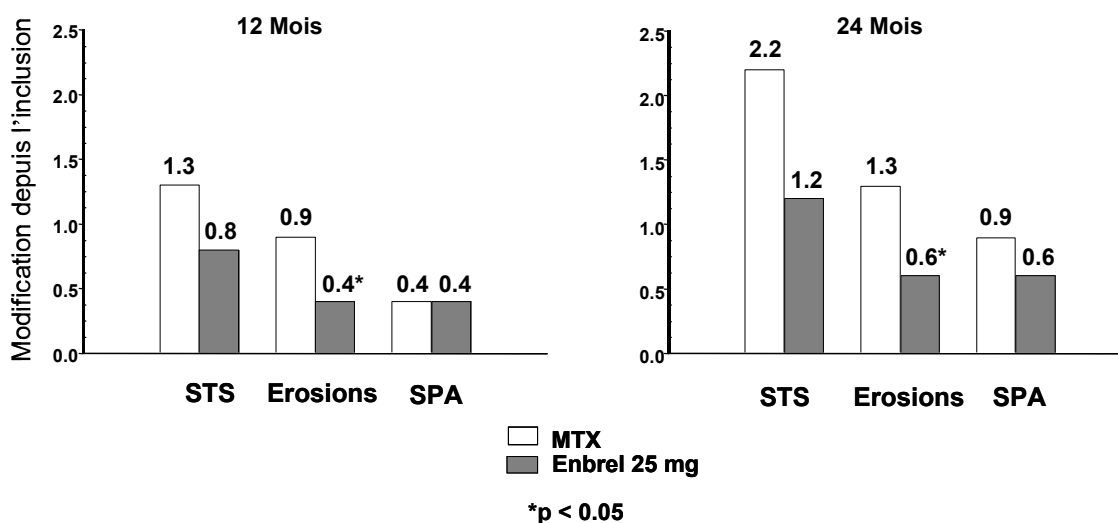
Après l'arrêt d'Enbrel, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. Selon les résultats des études en ouvert, la reprise du traitement par Enbrel après des arrêts allant jusqu'à 24 mois, a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant Enbrel

sans interruption de traitement. Des réponses stables et durables ont été observées chez des patients recevant Enbrel sans interruption jusqu'à 10 ans dans les essais thérapeutiques d'extension en ouvert.

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate au cours d'une étude randomisée, contrôlée contre comparateur actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère d'évaluation principal, chez 632 patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde active (de durée < 3 ans) qui n'avaient jamais reçu de traitement par méthotrexate. Des doses de 10 mg ou de 25 mg d'Enbrel ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine jusqu'à 24 mois. Les doses de méthotrexate ont été augmentées de 7,5 mg/semaine à 20 mg/semaine maximum au cours des 8 premières semaines de l'essai et maintenues jusqu'à 24 mois. Avec Enbrel 25 mg l'amélioration clinique, y compris le délai d'action sous 2 semaines, a été similaire à celle observée lors des essais précédents, et s'est maintenue jusqu'à 24 mois. A l'inclusion, les patients avaient un degré d'invalidité modéré, avec des scores moyens de HAQ de 1,4 à 1,5. Le traitement par Enbrel à 25 mg a entraîné une amélioration importante à 12 mois, avec environ 44 % de patients obtenant un score de HAQ normal (moins de 0,5). Ce bénéfice a été maintenu la deuxième année de cette étude.

Dans cette étude, les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiographiquement et exprimés en modification du Score Total de Sharp (STS) et de ses composants; le score d'érosion et le Score de Pincement Articulaire (SPA). Les radiographies des mains/poignets et pieds ont été lues à l'inclusion puis à 6, 12 et 24 mois. La dose de 10 mg d'Enbrel a eu constamment moins d'effet sur les dommages structuraux que la dose de 25 mg. Enbrel à 25 mg a été significativement supérieur au méthotrexate pour les scores d'érosion, à la fois à 12 et 24 mois. Les différences entre le groupe méthotrexate et le groupe Enbrel à 25 mg pour le STS et le SPA n'étaient pas statistiquement significatives. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

PROGRESSION RADIOGRAPHIQUE : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE D'ANCIENNETÉ < 3 ANS



Dans une autre étude contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, randomisée, l'efficacité clinique, la sécurité, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel en monothérapie (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate en monothérapie (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane 20 mg) ou Enbrel associé au méthotrexate débutés simultanément, ont été comparées chez 682 patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (médiane 5 ans) et qui avaient eu une réponse insuffisante à au moins 1 traitement de fond antirhumatismal (DMARD) autre que le méthotrexate.

Les patients traités par Enbrel associé au méthotrexate avaient des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ainsi qu'une amélioration des scores DAS et HAQ significativement plus élevées à la fois à 24 et

52 semaines, comparativement aux patients de chacun des groupes en monothérapie (résultats présentés dans le tableau ci-dessous). Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS A 20 ANS

Critère d'évaluation	Méthotrexate (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Méthotrexate (n = 231)
Réponses ACR^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,φ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,φ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,φ
DAS			
Score à l'inclusion ^b	5,5	5,7	5,5
Score semaine 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,φ
Rémission ^c	14 %	18 %	37 % †,φ
HAQ			
Inclusion	1,7	1,7	1,8
Semaine 52	1,1	1,0	0,8 †,φ

a : les patients qui n'avaient pas terminé les 12 mois de l'étude ont été considérés comme non-répondeurs

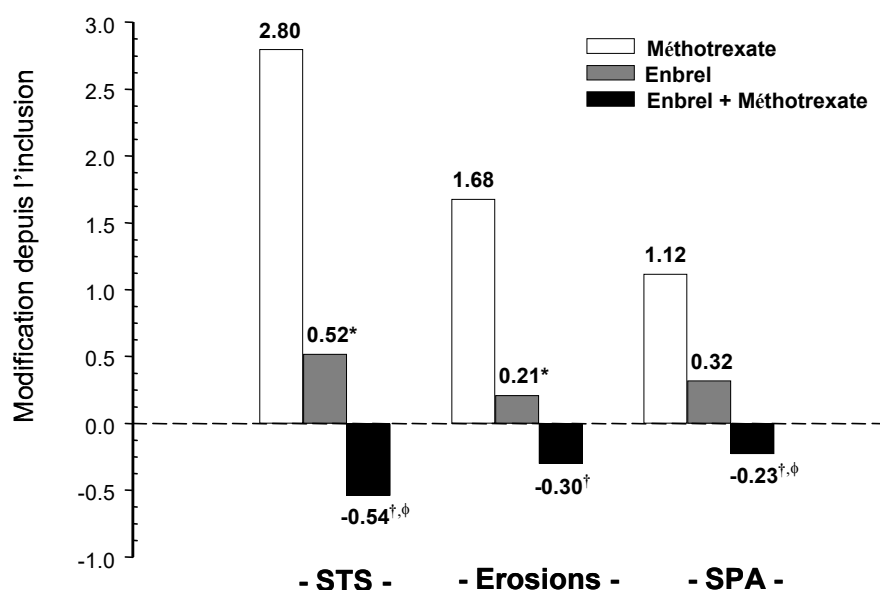
b : les valeurs du Disease Activity Score (DAS) sont des moyennes.

c : la rémission est définie par un DAS <1,6

Valeurs de p lors des comparaisons appariées : † = p < 0,05 pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et φ = p < 0,05 pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

L'évolution radiographique à 12 mois était significativement moins importante dans le groupe Enbrel que dans le groupe méthotrexate, alors que l'association était significativement meilleure que chacune des monothérapies pour ralentir l'évolution radiographique (voir figure ci-dessous).

EVOLUTION RADIOGRAPHIQUE : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS (RÉSULTATS À 12 MOIS)



Valeurs de p lors des comparaisons appariées : * = $p < 0,05$ pour les comparaisons d'Enbrel vs méthotrexate, † = $p < 0,05$ pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et $\phi = p < 0,05$ pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

Dans une analyse où tous les patients sortis prématurément de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS $\leq 0,5$) à 24 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel associé au méthotrexate, comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie (respectivement 62 %, 50 % et 36 % ; $p < 0,05$). La différence entre Enbrel en monothérapie et le méthotrexate en monothérapie a également été significative ($p < 0,05$). Parmi les patients ayant terminé la totalité des 24 mois de traitement dans l'étude, les taux de patients sans aggravation étaient respectivement de 78 %, 70 % et 61 %.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg par voie SC) administrée une fois par semaine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo chez 420 patients atteints de PR active. Dans cette étude, 53 patients ont reçu du placebo, 214 patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine et 153 patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine. Les profils d'efficacité et de sécurité des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la semaine 8 sur les signes et symptômes de la PR ; à la semaine 16, la comparabilité (non-infériorité) entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée.

Patients adultes atteints de psoriasis en plaques

L'utilisation d'Enbrel est recommandée chez les patients définis à la rubrique 4.1. Les patients « en échec » dans la population cible sont définis comme présentant une réponse insuffisante (PASI < 50 ou PGA insatisfaisant), ou une aggravation de la maladie au cours du traitement avec au moins l'un des trois traitements systémiques majeurs disponibles utilisés à une posologie adéquate pendant une durée suffisamment longue pour évaluer la réponse au traitement.

L'efficacité d'Enbrel versus les autres traitements systémiques chez les patients avec un psoriasis modéré à sévère (répondeurs aux autres traitements systémiques) n'a pas été évaluée dans des études comparant directement Enbrel aux autres traitements systémiques. A la place, la sécurité et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours de quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les quatre études était la proportion de patients dans chaque groupe de traitement qui atteignait le PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75 % du score Psoriasis Area and Severity Index) à 12 semaines.

L'étude 1 était une étude de phase II chez des patients âgés d'au moins 18 ans et présentant un psoriasis en plaques actif mais cliniquement stable atteignant au moins 10 % de la surface corporelle. Cent douze (112) patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 25 mg d'Enbrel (n = 57) ou du placebo (n = 55) deux fois par semaine pendant 24 semaines.

L'étude 2 a évalué 652 patients atteints de psoriasis en plaques chronique avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un score PASI ≥ 10 au moment de la sélection. Enbrel a été administré à des doses de 25 mg une fois par semaine, 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Au cours des 12 premières semaines de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu un placebo ou l'une des trois doses d'Enbrel décrites ci-dessus. Après 12 semaines de traitement, les patients du groupe placebo ont commencé le traitement en aveugle par Enbrel (25 mg deux fois par semaine) ; les patients dans les groupes de traitement actif ont continué jusqu'à la semaine 24, à la dose à laquelle ils avaient été initialement randomisés.

L'étude 3 a évalué 583 patients et les critères d'inclusion étaient les mêmes que dans l'étude 2. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 25 mg ou de 50 mg d'Enbrel, ou un placebo, deux fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine en ouvert pendant 24 semaines supplémentaires.

L'étude 4 a évalué 142 patients et les critères d'inclusion étaient similaires à ceux des études 2 et 3. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 50 mg d'Enbrel ou du placebo une fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine en ouvert pendant 12 semaines supplémentaires.

Dans l'étude 1, le groupe traité par Enbrel avait une proportion significativement plus élevée de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 12 (30 %) par rapport au groupe sous placebo (2 %) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56 % des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 par rapport à 5 % des patients sous placebo. Les résultats principaux des études 2, 3 et 4 sont présentés ci-dessous.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS DANS LES ETUDES 2,3 ET 4

	----- Etude 2-----					----- Etude 3-----			-----Etude 4----		
	Placebo n = 166 sem 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 sem 12	-----Enbrel----		Placebo n = 46 sem 12	-----Enbrel----	
25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 12		n = 162 sem 24 ^a	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 12	n = 164 sem 24 ^a	25 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12		50 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	50 mg 1 fois/ sem n = 96 sem 12		50 mg 1 fois/ sem n = 90 sem 24 ^a	
Réponse (%)											
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 comparé au placebo

a. Aucune comparaison statistique versus placebo n'a été faite à la semaine 24 dans les études 2 et 4 étant donné que le groupe initialement sous placebo a commencé à recevoir Enbrel 25 mg deux fois/sem ou 50 mg une fois/sem à partir de la semaine 13 jusqu'à la semaine 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes, défini par 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5.

Parmi les patients atteints de psoriasis en plaques qui recevaient Enbrel, des réponses significatives comparativement au placebo sont apparues à la première visite (2 semaines) et ont été maintenues durant les 24 semaines de traitement.

L'étude 2 comprenait également une période d'arrêt du traitement au cours de laquelle les patients qui avaient atteint une amélioration du PASI d'au moins 50 % à la semaine 24 arrêtaient le traitement. L'apparition d'un rebond (PASI ≥ 150 % de la valeur à l'inclusion) et le délai de rechute (définie par la perte d'au moins la moitié de l'amélioration obtenue entre l'inclusion et la semaine 24) ont été évalués chez les patients qui n'étaient plus sous traitement. Au cours de la période sans traitement, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparus avec un délai médian de rechute de 3 mois. Aucun effet rebond de la maladie et aucun événement indésirable grave lié au psoriasis n'ont été observés. Il existe des données démontrant le bénéfice de la reprise du traitement par Enbrel chez les patients qui répondaient initialement au traitement.

Dans l'étude 3, la majorité des patients (77 %) qui étaient initialement randomisés à la dose de 50 mg deux fois par semaine et avaient vu leur dose d'Enbrel abaissée à 25 mg deux fois par semaine à la semaine 12 ont eu une réponse PASI 75 maintenue jusqu'à la semaine 36. Pour les patients qui recevaient 25 mg deux fois par semaine tout au long de l'étude, la réponse PASI 75 continuait de s'améliorer entre les semaines 12 et 36.

Dans l'étude 4, le groupe traité par Enbrel avait une proportion plus élevée de patients avec une réponse PASI 75 à la semaine 12 (38 %) par rapport au groupe recevant le placebo (2 %) (p < 0,0001). Pour les patients qui recevaient 50 mg une fois par semaine tout au long de l'étude, les réponses d'efficacité ont continué de s'améliorer avec un PASI 75 à la semaine 24 atteignant 71 %.

Dans les études à long terme (jusqu'à 34 mois) et en ouvert au cours desquelles Enbrel a été administré sans interruption, les réponses cliniques étaient maintenues et la sécurité était comparable aux études à court terme.

Une analyse des données des essais cliniques n'a révélé aucune caractéristique de la maladie à l'inclusion qui pourrait conduire les cliniciens à sélectionner le type de posologie le plus approprié (intermittent ou continu). Par conséquent, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit reposer sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps anti Enbrel

Des anticorps anti-etanercept ont été détectés dans le sérum de certains sujets traités par etanercept. Ces anticorps ont tous été non-neutralisants et sont généralement transitoires. Il semble qu'il n'y a aucune corrélation entre le développement d'anticorps et une réponse clinique ou des événements indésirables.

Chez les sujets traités par des doses autorisées d'etanercept dans des études cliniques d'une durée maximale de 12 mois, les taux cumulés d'anticorps anti-etanercept ont été approximativement de 6 % chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde, de 7,5 % chez les sujets présentant un rhumatisme psoriasique, de 2 % chez les sujets présentant une spondylarthrite ankylosante, de 7 % chez les sujets atteints de psoriasis, de 9,7 % chez les sujets atteints de psoriasis pédiatrique, et de 4,8 % chez les sujets présentant une arthrite juvénile idiopathique.

La proportion de sujets qui ont développé des anticorps anti-etanercept dans des essais à long terme (de 3,5 ans maximum) augmente avec le temps, comme attendu. Cependant, du fait de leur nature transitoire, l'incidence des anticorps détectés lors de chaque évaluation a été habituellement inférieure à 7 % chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde et chez ceux atteints de psoriasis.

Dans une étude à long terme dans le psoriasis où des patients ont reçu une dose de 50 mg deux fois par semaine pendant 96 semaines, l'incidence des anticorps observée lors de chaque évaluation a été d'environ 9 % maximum.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations sériques d'etanercept ont été déterminées par la méthode immuno-enzymatique ELISA, qui détecte les produits de dégradation réagissant au dosage ELISA ainsi que la molécule mère.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Bien que l'on détecte de la radioactivité dans les urines après l'administration d'etanercept radiomarqué à des patients et à des volontaires sains, aucune augmentation des concentrations d'etanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë. La présence d'une insuffisance rénale ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Insuffisance hépatique

Aucune augmentation des concentrations d'etanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

Dans un essai d'Enbrel dans l'arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire, 69 patients (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,4 mg d'Enbrel/kg deux fois par semaine pendant trois mois. Les courbes de concentration sériques étaient similaires à celles que l'on observe chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les enfants les plus jeunes (âgés de 4 ans) ont eu une clairance

réduite (clairance augmentée quand elle est ajustée au poids) par rapport aux enfants plus âgés (âgés de 12 ans) et aux adultes. Une modélisation des dosages suggère que les enfants plus âgés (10 à 17 ans) auront des taux sériques proches de ceux des adultes, et que les plus jeunes enfants auront des taux notablement plus bas.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

Les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatriques (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) d'etanercept une fois par semaine jusqu'à 48 semaines. Les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre ont varié de 1,6 à 2,1 µg/ml aux semaines 12, 24 et 48. Ces concentrations moyennes chez les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatriques ont été similaires aux concentrations observées chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (traités par 0,4 mg/kg d'etanercept deux fois par semaine, jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine). Ces concentrations moyennes étaient similaires à celles observées chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par 25 mg d'etanercept deux fois par semaine.

Patients adultes

Absorption

L'etanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutanée, atteignant une concentration maximale environ 48 heures après administration unique. La biodisponibilité absolue est de 76 %. Avec deux doses par semaine, on peut s'attendre à ce que les concentrations à l'état d'équilibre représentent environ deux fois celles que l'on mesure après administration unique. Après l'administration unique par voie sous-cutanée de 25 mg d'Enbrel, la concentration sérique maximale moyenne observée chez les volontaires sains était de $1,65 \pm 0,66$ µg/ml, l'aire sous la courbe étant de $235 \pm 96,6$ µg•h/ml.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une C_{max} de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une ASC partielle de 297 mgh/l vs 316 mgh/l pour la dose de 50 mg d'Enbrel une fois par semaine (n = 21) vs 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine (n = 16) respectivement. Dans une étude en ouvert, croisée, avec administration unique de deux posologies différentes chez des volontaires sains, il a été démontré que l'administration d'une injection unique de 50 mg/ml d'etanercept était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'état d'équilibre ont été de 466 µg•h/ml et de 474 µg•h/ml respectivement pour Enbrel 50 mg une fois par semaine (n = 154) et pour Enbrel 25 mg deux fois par semaine (n = 148).

Distribution

La courbe de concentration d'etanercept en fonction du temps est biexponentielle. Le volume de distribution central d'etanercept est de 7,6 l, alors que le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 10,4 l.

Élimination

L'etanercept est éliminé lentement par l'organisme. Sa demi-vie est longue, environ 70 heures. Sa clairance est d'environ 0,066 l/h chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soit un peu moins que celle observée chez les volontaires sains (0,11 l/h). De plus, la pharmacocinétique d'Enbrel chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques est similaire.

Il n'existe apparemment aucune différence pharmacocinétique entre les hommes et les femmes.

Linéarité

La recherche d'une proportionnalité par rapport à la dose administrée n'a pas fait l'objet d'une évaluation particulière, mais il n'existe aucun signe de saturation de la clairance dans l'intervalle des posologies proposées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité d'Enbrel n'ont fait apparaître aucune dose limite toxique ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible. Au cours d'une batterie de tests réalisés in vitro et in vivo Enbrel a été considéré comme non génotoxique. Les études de carcinogénicité, et les évaluations standard de fertilité et de toxicité postnatales, n'ont pas pu être réalisées avec Enbrel à cause du développement d'anticorps neutralisants chez les rongeurs.

Enbrel n'a pas induit de mortalité ou de signe notable de toxicité chez la souris ou le rat à la dose de 2000 mg/kg en administration unique par voie sous-cutanée ou à la dose de 1000 mg/kg en injection unique par voie intraveineuse. Aucune dose limite toxique d'Enbrel ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible chez le singe cynomolgus n'ont été mises en évidence après administration deux fois par semaine par voie sous-cutanée pendant 4 à 26 semaines consécutives d'une dose de 15 mg/kg. Cette dose correspond à une ASC des concentrations plasmatiques 27 fois supérieure à celle obtenue chez l'homme à la dose recommandée de 25 mg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Mannitol (E421)
Saccharose
Trométamol.

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

D'un point de vue microbiologique, le médicament reconstitué doit être utilisé immédiatement. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C après reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Enbrel peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant une durée unique de quatre semaines maximum; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être éliminé s'il n'est pas utilisé dans les quatre semaines suivant le retrait du réfrigérateur.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent (2 ml, verre de type I) avec bouchon en caoutchouc, opercule en aluminium et capuchon en plastique.

Enbrel est fourni avec des seringues pré-remplies d'eau pour préparations injectables. Les seringues sont en verre de type I. Le capuchon de la seringue contient du caoutchouc naturel sec (latex) (voir rubrique 4.4). Chaque coffret contient 4 flacons d'Enbrel, 4 seringues pré-remplies d'eau pour préparations injectables, 4 aiguilles, 4 adaptateurs pour flacon et 8 tampons alcoolisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Enbrel est reconstitué avec 1 ml d'eau pour préparations injectables avant utilisation, et administration de l'injection sous-cutanée. La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle ou brun pâle, sans amas, flocons ou particules visibles. Il se peut que de la mousse reste dans le flacon – c'est normal. Enbrel ne doit pas être utilisé si toute la poudre du flacon ne s'est pas dissoute dans les 10 minutes. Si tel est le cas, recommencez l'opération avec un autre flacon.

Des instructions complètes pour la préparation et l'administration du flacon reconstitué d'Enbrel sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions d'utilisation".

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/99/126/022

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

Date de première autorisation : 3 février 2000

Date du dernier renouvellement : 26 novembre 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 25 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose
Enbrel 50 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Enbrel 25 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose

Chaque cartouche distributrice de dose contient 25 mg d'etanercept.

Enbrel 50 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose

Chaque cartouche distributrice de dose contient 50 mg d'etanercept.

Etanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. Etanercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore à jaune pâle ou brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Enbrel en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).

Enbrel peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Enbrel, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Arthrite juvénile idiopathique

Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

Rhumatisme psoriasique

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'Enbrel améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale non radiographique

Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Psoriasis en plaques

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie (voir rubrique 5.1).

Psoriasis en plaques pédiatrique

Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Enbrel doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique, du psoriasis en plaques ou du psoriasis en plaques pédiatrique. La Carte Patient devra être remise aux patients traités par Enbrel.

La cartouche distributrice de dose d'Enbrel est disponible en dosages de 25 mg et 50 mg. D'autres présentations d'Enbrel sont disponibles en dosages de 10 mg, 25 mg et 50 mg.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg administrée deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine ont été démontrées (voir rubrique 5.1).

Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique

La dose recommandée est de 25 mg d'Enbrel administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer qu'une réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine. Toutefois, une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivie, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine. Le traitement par Enbrel doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Un traitement continu au-delà de 24 semaines peut être approprié pour certains patients adultes (voir rubrique 5.1). Le traitement par Enbrel doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine.

Populations particulières

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie et l'administration sont identiques à celles de l'adulte âgé de 18 à 64 ans.

Population pédiatrique

La dose d'Enbrel dépend du poids corporel des patients pédiatriques. Les patients pesant moins de 62,5 kg doivent recevoir une dose exacte calculée en mg/kg en utilisant les présentations poudre et solvant pour solution injectable ou les présentations poudre pour solution injectable (voir ci-dessous pour les doses en fonction des indications). Les patients pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose fixe en utilisant la seringue pré-remplie, le stylo pré-rempli ou la cartouche distributrice de dose.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Arthrite juvénile idiopathique

La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection), administrée deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections ou de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondeurs après 4 mois.

Le flacon dosé à 10 mg est plus approprié à l'administration aux enfants souffrant d'AJI ayant un poids inférieur à 25 kg.

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Des données limitées de sécurité provenant d'un registre de patients suggèrent cependant que le profil de sécurité chez les enfants âgés de 2 à 3 ans est similaire à celui des adultes et des enfants âgés de 4 ans et plus, à une dose de 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine (voir rubrique 5.1).

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans l'indication arthrite juvénile idiopathique.

Psoriasis en plaques pédiatrique (6 ans et plus)

La dose recommandée est de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines. Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le schéma de durée du traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine.

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée

Le contenu total (0,5 ml pour la dose de 25 mg ou 1 ml pour la dose de 50 mg) de la cartouche distributrice de dose doit être administré à l'aide du dispositif d'injection SMARTCLIC pour une injection sous-cutanée uniquement. Les sites d'injection appropriés sont l'abdomen, la partie supérieure des cuisses ou, par le soignant uniquement, la partie arrière du haut des bras.

La solution injectable Enbrel en cartouche distributrice de dose est destinée à un usage unique en association avec le dispositif SMARTCLIC. Après une formation adéquate de la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter Enbrel à l'aide du dispositif SMARTCLIC avec la cartouche distributrice de dose à usage unique si leur médecin le juge approprié et ils bénéficieront d'un suivi médical si nécessaire. Le médecin doit discuter avec le patient de la présentation injectable la plus adaptée.

Pour l'administration, il convient de suivre les instructions d'utilisation figurant à la fin de la notice et dans le manuel d'utilisation fourni avec le dispositif SMARTCLIC (voir rubrique 6.6). Des instructions détaillées concernant les cas de modification involontaire de dose, y compris des doses oubliées, ou de modification du calendrier d'injection, sont fournies en rubrique 3 de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Septicémie ou risque de septicémie.

Un traitement par Enbrel ne devrait pas être initié chez les patients ayant une infection active y compris les infections chroniques ou localisées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou indiqués) dans le dossier du patient.

Infections

Les infections doivent être recherchées chez les patients avant, pendant, et après le traitement par Enbrel, en prenant en compte que la demi-vie d'élimination moyenne de l'etanercept est d'environ 70 heures (entre 7 et 300 heures).

Des infections graves, septicémies, tuberculoses, et infections opportunistes, y compris des infections fongiques invasives, listérioses et légionelloses, ont été rapportées avec Enbrel (voir rubrique 4.8). Ces infections étaient dues à des bactéries, des mycobactéries, des champignons, des virus et des parasites (y compris des protozoaires). Dans certains cas, des infections fongiques particulières et d'autres infections opportunistes n'ont pas été diagnostiquées, ce qui s'est traduit par un retard d'initiation du traitement approprié et parfois par un décès. Lors de l'évaluation du risque d'infection chez un patient, son exposition à des facteurs de risque spécifiquement associés à certaines infections opportunistes (par exemple, une exposition à des mycoses endémiques) doit être prise en compte.

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients traités par Enbrel développant une nouvelle infection. Le traitement par Enbrel doit être interrompu si le patient développe une infection grave. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Enbrel chez les patients atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées. Les médecins doivent prescrire Enbrel avec prudence aux patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques, ou ayant un terrain prédisposant aux infections comme un diabète sévère ou mal équilibré.

Tuberculose

Des cas de tuberculose active comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses avec localisation extra-pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel.

Avant de débiter un traitement par Enbrel, une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être effectuée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé portant sur les antécédents personnels de tuberculose ou sur d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et sur un traitement immunosuppresseur ancien et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces tests sur la Carte Patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut s'avérer faussement négatif, en particulier chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Enbrel ne doit pas être initié. En cas de diagnostic d'une tuberculose inactive (« latente »), un traitement antituberculeux prophylactique approprié doit être mis en œuvre avant d'initier Enbrel, et en accord avec les recommandations locales. Dans un tel cas, le rapport bénéfice/risque du traitement par Enbrel doit être soigneusement évalué.

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

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B a été rapportée chez des patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et traités par un anti-TNF, y compris Enbrel. Cela inclut les cas de réactivation de l'hépatite B chez les patients positifs pour les anticorps anti-HBc mais négatifs pour les antigènes HBs. Les patients devront faire l'objet d'un dépistage de l'infection à VHB avant d'initier un traitement par Enbrel. Si les résultats du dépistage sont positifs, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B. La prudence est de mise lors de l'administration d'Enbrel à des patients présentant des antécédents d'infection par le VHB. Chez ces patients, il faudra surveiller attentivement les signes et les symptômes d'une infection active par le VHB pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs semaines après la fin du traitement. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral associé à un anti-TNF n'est disponible. Chez les patients qui développent une infection à VHB, le traitement par Enbrel doit être interrompu et un traitement antiviral efficace associé à un traitement symptomatique approprié, doit être instauré.

Aggravation d'hépatite C

Des cas d'aggravation d'hépatite C ont été rapportés chez les patients recevant Enbrel. Enbrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'hépatite C.

Traitement concomitant avec l'anakinra

L'administration concomitante d'Enbrel et de l'anakinra a été associée à une augmentation du risque d'infections graves et de neutropénies comparativement à Enbrel administré en monothérapie. Cette

association n'a pas démontré un bénéfice clinique supérieur. Par conséquent, l'association d'Enbrel et de l'anakinra n'est pas recommandée (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions allergiques

Des réactions allergiques associées à l'administration d'Enbrel ont été fréquemment rapportées. Ces réactions allergiques ont inclus des cas d'angioedème et d'urticaire ; des réactions graves se sont produites. En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Enbrel doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être initié.

Le capuchon de l'aiguille de la cartouche distributrice de dose contient du latex (caoutchouc naturel sec) pouvant provoquer des réactions d'hypersensibilité lorsqu'il est manipulé par, ou lorsqu'Enbrel est administré à, des personnes présentant une sensibilité connue ou potentielle au latex.

Le protège-aiguille de la seringue pré-remplie dans la cartouche distributrice de dose contient du latex (caoutchouc naturel sec). Les patients ou les soignants doivent contacter leur médecin ou un professionnel de santé avant d'utiliser Enbrel si le protège-aiguille doit être manipulé par, ou si Enbrel doit être administré à, une personne présentant une hypersensibilité (allergie) connue ou potentielle au latex.

Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris Enbrel, altèrent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire des cellules. Dans une étude portant sur 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, il n'a pas été mis en évidence de diminution de l'hypersensibilité de type retardé, de diminution des taux d'immunoglobulines ou de modification de la numération des populations de cellules effectrices.

Deux patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont développé une varicelle avec des signes et des symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle. Les patients exposés au virus de la varicelle doivent temporairement arrêter leur traitement par Enbrel et un traitement prophylactique par immunoglobulines spécifiques doit être envisagé.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel chez des patients immunodéprimés n'ont pas été évaluées.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Tumeurs solides et troubles hématopoïétiques (à l'exclusion des cancers cutanés)

Divers cas de tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.8).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, plus de cas de lymphomes ont été observés parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients témoins. Cependant, la survenue était rare et la période de suivi des patients sous placebo était plus courte que celle des patients ayant reçu un traitement par anti-TNF. Après commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde quand la maladie est ancienne, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'estimation du risque.

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d'autres tumeurs malignes solides ou hématopoïétiques chez les patients traités par anti-TNF ne peut être écartée. La prudence est de mise lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par anti-TNF incluant Enbrel (initiation du traitement \leq 18 ans). Environ la moitié des cas était des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Cancers cutanés

Des cas de cancers cutanés mélanomateux et non mélanomateux (CCNM) ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF dont Enbrel. Des cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été rarement rapportés après commercialisation chez des patients traités par Enbrel. Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, particulièrement ceux qui présentent des facteurs de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques contrôlés, un plus grand nombre de cas de CCNM a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport aux patients témoins, particulièrement chez les patients atteints de psoriasis.

Vaccinations

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients traités par Enbrel. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités par Enbrel. Dans une étude clinique randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, menée chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, 184 patients ont également reçu un vaccin pneumococcique polysaccharidique multivalent à la semaine 4. Dans cette étude, la plupart des patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel étaient capables d'augmenter la réponse immunitaire des cellules B activées au vaccin pneumococcique polysaccharidique. Cependant, les titres en agrégat étaient modérément bas et quelques patients avaient augmenté leurs titres d'un facteur 2 par rapport aux patients qui n'étaient pas traités par Enbrel. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Formation d'auto-anticorps

Le traitement par Enbrel est susceptible d'entraîner la formation d'anticorps auto-immuns (voir rubrique 4.8).

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopénie et de très rares cas d'anémie aplasique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Enbrel ayant des antécédents d'atteinte hématologique. Tous les patients et les parents/aidants doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleur oropharyngée, ecchymoses, saignement, pâleur) sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération de la formule sanguine, doivent être pratiqués en urgence ; si une atteinte hématologique est confirmée, le traitement par Enbrel doit être arrêté.

Troubles neurologiques

De rares cas de troubles de démyélinisation du SNC ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel (voir rubrique 4.8). De rares cas de polyneuropathies périphériques démyélinisantes ont également été rapportés (dont le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, la polyneuropathie démyélinisante et la neuropathie motrice multifocale). Bien qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé afin d'étudier le traitement par Enbrel chez des patients atteints de sclérose en plaques, des essais réalisés avec d'autres anti-TNF chez des patients atteints de sclérose en plaques ont mis en évidence une majoration de l'activité de la maladie. Il est recommandé d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque, avec une évaluation neurologique, avant de prescrire Enbrel chez les patients présentant une maladie démyélinisante préexistante ou de survenue récente, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement en association

Au cours d'un essai clinique contrôlé d'une durée de deux ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas révélé de données de sécurité inattendues, et le profil de sécurité d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés en monothérapie. Des études à long terme visant à évaluer la sécurité de cette association sont actuellement en cours. La sécurité à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) n'a pas été établie.

L'utilisation d'Enbrel en association avec d'autres traitements systémiques ou la photothérapie dans le traitement du psoriasis n'a pas été étudiée.

Insuffisances rénale et hépatique

Sur la base de données de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2), aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ; l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

Insuffisance cardiaque congestive

Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel ont été rapportés après commercialisation. De rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans maladie cardiovasculaire préexistante connue ont également été rapportés. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux vastes essais cliniques évaluant l'utilisation d'Enbrel dans le traitement de l'ICC ont pris fin de façon prématurée du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données de l'un de ces essais suggèrent une tendance possible vers l'aggravation de l'ICC, chez les patients qui recevaient Enbrel.

Hépatite alcoolique

Dans une étude de phase II randomisée, contrôlée contre placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour une hépatite alcoolique modérée à sévère, Enbrel n'a pas été efficace et le taux de mortalité des patients traités par Enbrel était significativement plus élevé après 6 mois. Par conséquent, Enbrel ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hépatite alcoolique. Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant également une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener

Un essai contrôlé contre placebo, dans lequel 89 patients adultes étaient traités par Enbrel ajouté au traitement standard (incluant du cyclophosphamide ou du méthotrexate, et des glucocorticoïdes) pendant une durée médiane de 25 mois, n'a pas démontré qu'Enbrel est un traitement efficace dans la granulomatose de Wegener. L'incidence des tumeurs malignes non cutanées de différents types a été significativement plus élevée chez les patients traités par Enbrel que dans le groupe témoin. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémie chez des patients traités pour un diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés suite à l'initiation d'Enbrel chez des patients qui recevaient un traitement antidiabétique. Ces hypoglycémies ont nécessité une diminution du traitement antidiabétique chez certains de ces patients.

Populations particulières

Personnes âgées

Au cours des études de phase 3 dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, aucune différence globale en termes d'événements indésirables, d'événements indésirables graves et d'infections graves n'a été observée chez les patients âgés de 65 ans ou plus recevant Enbrel par rapport à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement de personnes âgées et une attention particulière doit être portée vis-à-vis de la survenue d'infections.

Population pédiatrique

Vaccinations

Il est recommandé que les patients pédiatriques aient, si possible, leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant d'initier un traitement par Enbrel (voir Vaccinations, ci-dessus).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose. Les patients suivant un régime hyposodé peuvent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

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

Traitement concomitant avec l'anakinra

Les patients adultes traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves par rapport aux patients traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par l'anakinra en monothérapie (données historiques).

En outre, au cours d'un essai contrôlé contre placebo, en double aveugle, mené chez des patients adultes recevant un traitement de fond par le méthotrexate, les patients traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves (7 %) et de neutropénies que les patients traités par Enbrel (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'association d'Enbrel et de l'anakinra n'a pas démontré de bénéfice clinique supérieur et n'est, par conséquent, pas recommandée.

Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent, cette utilisation n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients adultes traités par des doses stables de sulfasalazine et chez lesquels Enbrel était ajouté, les patients du groupe recevant cette association ont présenté une diminution significative du nombre moyen de globules blancs, par rapport aux groupes traités par Enbrel ou la sulfasalazine en monothérapie. La signification clinique de cette interaction est inconnue. Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils envisagent un traitement en association avec la sulfasalazine.

Absence d'interactions

Au cours des essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsqu'Enbrel était administré avec des glucocorticoïdes, des salicylés (sauf la sulfasalazine), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou le méthotrexate. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations sur la vaccination.

Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée au cours des études avec le méthotrexate, la digoxine ou la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager d'utiliser une contraception appropriée pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à trois semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Des études de toxicité sur le développement réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de dommage pour le fœtus ou pour le rat nouveau-né qui serait dû à l'etanercept. Les effets de l'etanercept sur l'issue des grossesses ont été étudiés au cours de deux études de cohortes observationnelles. Un taux plus élevé des malformations congénitales majeures a été observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre (n = 370) aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (n = 164) (odds ratio ajusté de 2,4 ; IC à 95 % : 1,0-5,5). Les types de malformations congénitales majeures correspondaient à ceux les plus fréquemment rencontrés dans la population générale et aucun profil particulier d'anomalie n'a été identifié. Il n'a été observé aucune modification de la fréquence des avortements spontanés, de la mortinatalité ou des malformations mineures. Dans le cadre d'une autre étude observationnelle du registre menée dans plusieurs pays et comparant le risque d'effets indésirables à l'issue de la grossesse chez les femmes exposées à l'etanercept au cours des 90 premiers jours de grossesse (n = 425) à celles exposées à des médicaments non biologiques (n = 3 497), il n'a été observé aucun risque accru de malformations congénitales majeures (odds ratio [OR] non ajusté de 1,22 ; IC à 95 % : 0,79-1,90 ; OR ajusté de 0,96 ; IC à 95 % : 0,58-1,60 après ajustement pour le pays, la maladie maternelle, la parité, l'âge maternel et le tabagisme au début de la grossesse). De plus, cette étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales mineures, de naissance prématurée, de mortinatalité ou d'infections au cours de la première année de vie des nourrissons nés de femmes exposées à l'etanercept pendant leur grossesse. Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

L'etanercept traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par Enbrel pendant la grossesse. Les conséquences cliniques ne sont pas connues, mais les nourrissons pourraient être exposés à un risque accru d'infection. Il n'est généralement pas recommandé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement

Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Des informations limitées issues de la littérature publiée indiquent que l'etanercept a été détecté à de faibles taux dans le lait maternel. L'utilisation de l'etanercept pendant l'allaitement pourrait être envisagée en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Bien que l'on s'attende à ce que l'exposition systémique chez un nourrisson allaité soit faible en raison de la dégradation importante de l'etanercept dans le tractus gastro-intestinal, les données disponibles concernant l'exposition systémique chez le nourrisson allaité sont limitées. Par conséquent, l'administration de vaccins vivants (par exemple, BCG) à un nourrisson allaité lorsque la mère reçoit de l'etanercept pourrait être envisagée 16 semaines après l'arrêt de l'allaitement (ou à un moment antérieur si les taux sériques d'etanercept chez le nourrisson sont indétectables).

Fertilité

Il n'existe pas de données précliniques disponibles sur la toxicité péri- et postnatale de l'etanercept, ni sur les effets de l'etanercept sur la fertilité et la fonction reproductrice générale.

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

Enbrel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaisons, rougeurs et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections des voies aériennes supérieures, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les céphalées, les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont également été rapportés avec Enbrel. Les anti-TNF, comme Enbrel, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer. Les infections graves touchent moins de 1 patient sur 100 traités par Enbrel. Les cas rapportés incluaient des infections fatales, des infections mettant en jeu le pronostic vital et des septicémies. Diverses tumeurs malignes ont également été rapportées avec l'utilisation d'Enbrel, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome).

Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopenie et de très rares cas d'anémie aplasique. Des épisodes de démyélinisation, centrale et périphérique, ont été observés, respectivement rarement et très rarement, au cours de l'utilisation d'Enbrel. De cas rares de lupus, de syndrome lupique et de vascularite ont été observés.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La liste des effets indésirables ci-dessous est issue de l'expérience des essais cliniques et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare

($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infections (y compris infection des voies respiratoires supérieures, bronchite, cystite, infection cutanée)*		Infections graves (y compris pneumonie, cellulite, arthrite bactérienne, septicémie et infection parasitaire)*	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales et à légionelle)*		Réactivation de l'hépatite B, listériose
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Cancer cutané non mélanomateux* (voir rubrique 4.4)	Mélanome malin (voir rubrique 4.4), lymphome, leucémie		Carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4), sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombopénie, anémie, leucopénie, neutropénie	Pancytopénie*	Anémie aplasique*	Histiocytose hémaphagique (syndrome d'activation macrophagique)*
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'auto-anticorps*	Vascularites (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angioedème, bronchospasme), sarcoïdose		Aggravation des symptômes de dermatomyosite

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système nerveux	Céphalées			Épisodes de démyélinisation du SNC pouvant évoquer une sclérose en plaques ou un tableau de démyélinisation localisée telle qu'une névrite optique ou une myélite transverse (voir rubrique 4.4), épisodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4), crise convulsive		
Affections oculaires			Uvéite, sclérite			
Affections cardiaques			Aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4)	Insuffisance cardiaque congestive <i>de novo</i> (voir rubrique 4.4)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumonie et la fibrose pulmonaire)*		
Affections gastro-intestinales			Maladie intestinale inflammatoire			
Affections hépatobiliaires			Élévation des enzymes hépatiques*	Hépatite auto-immune*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruption cutanée	Angioedème, psoriasis (y compris première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse, principalement palmo-plantaire), urticaire, éruption psoriasiforme	Syndrome de Stevens-Johnson, vascularite cutanée (incluant la vascularite d'hypersensibilité), érythème polymorphe, réactions lichénoïdes	Nécrolyse épidermique toxique	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux cutané subaigu, syndrome de type lupus		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du rein et des voies urinaires						Glomérulonéphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses, érythème, démangeaisons, douleur, gonflement)*	Fièvre				

*voir Description de certains effets indésirables, ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

L'apparition de cent vingt-neuf nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4 114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, incluant 231 patients traités par Enbrel associé au méthotrexate dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée. Au total, 2 tumeurs malignes ont été rapportées au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Au cours des études cliniques conduites pendant plus de 2 ans chez 351 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 6 tumeurs malignes ont été rapportées chez des patients traités par Enbrel. Dans un groupe de 2 711 patients atteints de psoriasis en plaques et traités par Enbrel sur une durée maximale de 2,5 ans dans les études en double-aveugle et en ouvert, 30 tumeurs malignes et 43 cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés.

Dans un groupe de 7 416 patients traités par Enbrel au cours des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis, 18 lymphomes ont été rapportés.

Divers cas de tumeurs malignes (incluant cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été également rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection

L'incidence des réactions au site d'injection était significativement plus élevée chez les patients atteints d'affections rhumatismales traités par Enbrel comparativement au placebo (36 % vs 9 %). Les réactions au site d'injection sont survenues généralement au cours du premier mois de traitement. Leur durée moyenne était d'environ 3 à 5 jours. La majorité des réactions au site d'injection dans les groupes traités par Enbrel n'a nécessité aucun traitement. La majorité des patients ayant reçu un traitement ont reçu des préparations topiques telles que des corticoïdes ou des antihistaminiques oraux. Par ailleurs, certains patients ont développé des réactions « de rappel » caractérisées par l'apparition d'une réaction cutanée au site d'injection le plus récent accompagnée de réactions cutanées aux sites d'injections précédents. Ces réactions étaient généralement transitoires et ne sont pas réapparues lors de la poursuite du traitement.

Au cours des essais contrôlés chez des patients atteints de psoriasis en plaques, environ 13,6 % des patients traités par Enbrel ont développé des réactions au site d'injection par rapport à 3,4 % des patients sous placebo au cours des 12 premières semaines de traitement.

Infections graves

Au cours des essais contre placebo, aucune augmentation de l'incidence des infections graves (fatales, mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une administration intraveineuse d'antibiotiques) n'a été observée. Des infections graves sont survenues chez 6,3 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel jusqu'à 48 mois. Ces infections incluaient abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, zona, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection des voies urinaires, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par le méthotrexate en monothérapie, soit par Enbrel associé au méthotrexate, les taux d'infections graves étaient similaires parmi les groupes de traitement. Cependant, il ne peut être exclu que l'association d'Enbrel au méthotrexate puisse être associée à une augmentation du taux d'infections.

Il n'y a pas eu de différence dans les taux d'infection parmi les patients traités avec Enbrel et ceux sous placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contrôlés contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient cellulite, gastro-entérite, pneumonie, cholécystite, ostéomyélite, gastrite, appendicite, fasciite à streptocoque, myosite, choc septique, diverticulite et abcès. Au cours des essais en double aveugle et en ouvert dans le rhumatisme psoriasique, il a été rapporté un cas d'infection grave (pneumonie).

Des infections graves ou fatales ont été rapportées lors de l'utilisation d'Enbrel ; les agents pathogènes identifiés sont des bactéries, des mycobactéries (y compris le bacille de la tuberculose), des virus et des champignons. Certaines sont apparues quelques semaines après le début du traitement par Enbrel chez des patients ayant des affections sous-jacentes (par exemple, diabète, insuffisance cardiaque congestive, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement par Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel, notamment des infections fongiques invasives, parasitaires (dont celles à protozoaires), virales (dont zona), bactériennes (dont *Listeria* et *Legionella*), et mycobactériennes atypiques. Selon des données combinées des essais cliniques, l'incidence globale des infections opportunistes a été de 0,09 % chez les 15 402 sujets ayant reçu Enbrel. Le taux d'événements rapportés à l'exposition était de 0,06 événement pour 100 patient-années. Environ la moitié des cas d'infections opportunistes rapportés dans le monde après commercialisation étaient des infections fongiques invasives. Les infections fongiques invasives les plus fréquemment rapportées concernaient *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* et *Histoplasma*. Plus de la moitié des décès liés à des infections opportunistes était due à des infections fongiques invasives. La majorité des cas de décès concernait des patients atteints de pneumonie à *Pneumocystis*, d'infection fongique systémique non spécifiée ou d'aspergillose (voir rubrique 4.4).

Auto-anticorps

Des analyses sanguines à la recherche d'auto-anticorps ont été réalisées à différents moments chez les patients adultes. Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels le taux d'anticorps anti-nucléaires (AAN) a été mesuré, le pourcentage de patients ayant développé de nouveaux AAN positifs ($\geq 1:40$) était plus élevé chez les patients traités par Enbrel (11 %) que chez les patients sous placebo (5 %). Le pourcentage de patients ayant développé de nouveaux anticorps anti-ADN double brin positifs était aussi plus élevé par dosage radio-immunologique (15 % des patients traités par Enbrel contre 4 % des patients sous placebo) et par recherche sur *Crithidia lucilliae* (3 % des patients traités par Enbrel contre 0 % des patients sous placebo). La proportion de patients traités par Enbrel ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire par rapport aux

patients sous placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

De rares cas de patients (y compris ceux ayant un facteur rhumatoïde positif), ayant développé d'autres auto-anticorps associés à un syndrome lupique ou à des éruptions compatibles sur le plan clinique et après biopsie, avec un lupus cutané subaigu ou un lupus discoïde, ont été rapportés.

Pancytopénie et anémie aplasique

Après commercialisation, des cas de pancytopénie et d'anémie aplasique ont été rapportés, dont certains d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Pneumopathie interstitielle diffuse

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,06 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse a été de 0,47 % (peu fréquent). Après commercialisation, des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains d'issue fatale.

Traitement concomitant avec l'anakinra

Dans les études où les patients adultes ont reçu un traitement concomitant par Enbrel et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à Enbrel en monothérapie et 2 % des patients (3/139) ont développé une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1 000/mm³). Tandis qu'il présentait une neutropénie, un patient a développé une cellulite qui a guéri après hospitalisation (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Élévation des enzymes hépatiques

Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,54 % (peu fréquent). Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques a été de 4,18 % (fréquent).

Hépatite auto-immune

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,02 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune a été de 0,24 % (peu fréquent).

Population pédiatrique

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

En général, les événements indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont été similaires en fréquence et en nature à ceux observés chez les patients adultes. Les différences par rapport aux adultes et les autres particularités sont décrites dans les paragraphes suivants.

Les types d'infections rapportés dans les essais cliniques chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 2 à 18 ans étaient généralement légers à modérés et similaires aux types d'infections communément observés dans les populations pédiatriques ambulatoires. Les événements indésirables sévères rapportés ont été des varicelles avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle (voir également rubrique 4.4), appendicite, gastro-

entérite, dépression/trouble de la personnalité, ulcère cutané, œsophagite/gastrite, choc septique à streptocoque du groupe A, diabète de type I et infection d'une plaie post-opératoire et du tissu mou.

Dans une étude chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 4 à 17 ans, 43 des 69 enfants (62 %) ont présenté une infection en recevant Enbrel pendant les 3 mois de l'étude (partie 1, en ouvert) et la fréquence ainsi que la sévérité des infections étaient similaires chez les 58 patients ayant poursuivi l'étude d'extension en ouvert pendant 12 mois. Les types et la proportion des événements indésirables chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques d'Enbrel chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, et étaient en majorité d'intensité légère. Plusieurs événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les 69 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant reçu Enbrel pendant 3 mois par rapport aux 349 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il s'agissait de céphalées (19 % des patients, 1,7 événement par patient-année), nausées (9 %, 1,0 événement par patient-année), douleurs abdominales (19 %, 0,74 événement par patient-année) et vomissements (13 %, 0,74 événement par patient-année).

Quatre cas de syndrome d'activation macrophagique ont été rapportés au cours des essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique.

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

Au cours d'une étude sur 48 semaines réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans et atteints de psoriasis en plaques pédiatrique, les événements indésirables rapportés ont été similaires à ceux observés dans les études antérieures réalisées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucune dose limite toxique n'a été observée durant les essais cliniques menés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose de charge intraveineuse de 32 mg/m², suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m² administrées deux fois par semaine. Un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde s'est auto-administré par erreur 62 mg d'Enbrel par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 3 semaines sans présenter d'effets indésirables. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF- α), Code ATC : L04AB01

Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. Des taux élevés de TNF sont également retrouvés dans les membranes synoviales et les plaques de psoriasis des patients atteints de rhumatisme psoriasique, et dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Dans le psoriasis en plaques, l'infiltration par les cellules inflammatoires, y compris les cellules T, conduit à une augmentation des taux de TNF dans les lésions psoriasiques, comparativement aux taux observés au niveau des zones non atteintes de la peau. L'etanercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface inhibant ainsi l'activité biologique du TNF. Le TNF et la lymphotoxine sont des cytokines pro-inflammatoires qui lient deux récepteurs distincts à la surface des cellules : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55 kilodaltons (p55) et de 75 kilodaltons (p75). Ces deux

TNFR existent naturellement sous des formes membranaires et solubles. On pense que les TNFR solubles régulent l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine existent principalement sous forme d'homotrimères, leur activité biologique étant dépendante de la réticulation des TNFR à la surface des cellules. Les récepteurs dimères solubles tels que l'etanercept présentent une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères et sont des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires. En outre, l'utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

Mécanisme d'action

La majorité des atteintes articulaires de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante, et des atteintes cutanées du psoriasis en plaques est médiée par des molécules pro-inflammatoires qui appartiennent à un réseau contrôlé par le TNF. Le mécanisme d'action supposé de l'etanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNFR de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. L'etanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple, cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

Efficacité et sécurité cliniques

Cette rubrique présente les données issues de quatre études contrôlées randomisées chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, d'une étude chez l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique, d'une étude chez l'adulte atteint de spondylarthrite ankylosante, de deux études chez l'adulte atteint de spondyloarthrite axiale non radiographique, de quatre études chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques, de trois études dans l'arthrite juvénile idiopathique et d'une étude chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, présentant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond antirhumatismaux (DMARD). Des doses de 10 mg ou 25 mg d'Enbrel ou du placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Les résultats de cet essai contrôlé ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, à l'aide des critères de réponse de l'*American College of Rheumatology* (ACR).

Les réponses ACR 20 et ACR 50 étaient supérieures chez les patients traités par Enbrel par rapport au placebo à 3 et 6 mois (ACR 20 : Enbrel 62 % et 59 %, placebo 23 % et 11 % à 3 et 6 mois, respectivement ; ACR 50 : Enbrel 41 % et 40 %, placebo 8 % et 5 % à 3 et 6 mois, respectivement ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps d'évaluation pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

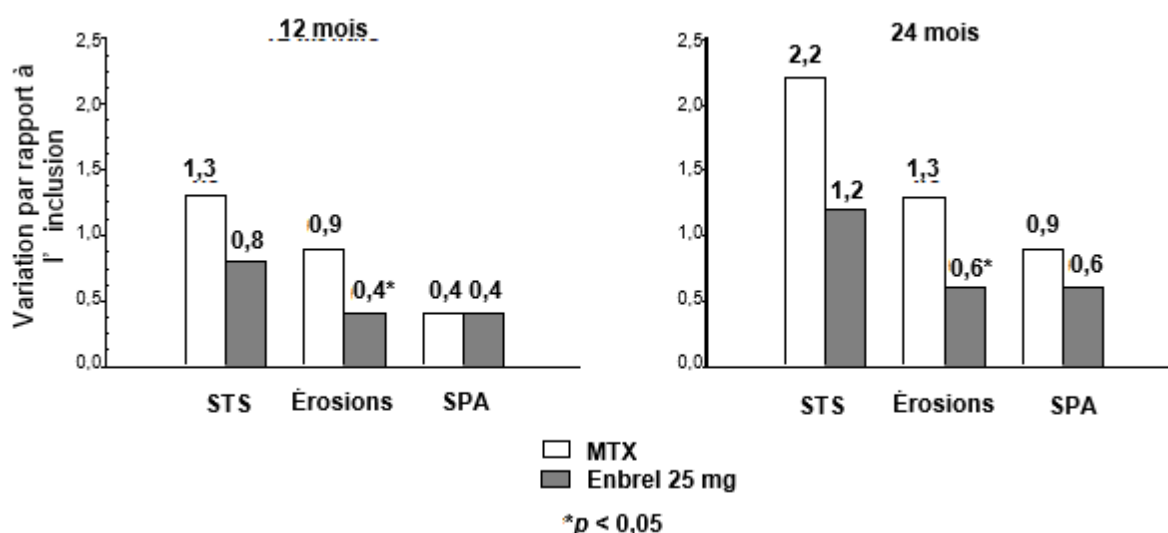
Environ 15 % des sujets recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5 % des sujets du bras placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment toujours obtenues dans les 3 mois. Une réponse dose-dépendante a été observée ; les résultats avec 10 mg étaient intermédiaires entre le placebo et 25 mg. Enbrel était significativement supérieur au placebo sur tous les items des critères ACR, ainsi que sur les autres mesures d'activité de la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la raideur matinale. L'échelle HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), incluant le handicap, l'activité, l'état mental, l'état général, l'état des fonctions articulaires, a été évaluée tous les 3 mois pendant l'essai. Tous les sous-domaines de l'échelle HAQ ont été améliorés chez les patients traités par Enbrel par rapport aux témoins à 3 et 6 mois.

Après l'arrêt d'Enbrel, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. Selon les résultats des études en ouvert, la reprise du traitement par Enbrel après des arrêts allant jusqu'à 24 mois, a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant Enbrel sans interruption de traitement. Des réponses stables et durables ont été observées chez des patients recevant Enbrel sans interruption jusqu'à 10 ans dans les essais thérapeutiques d'extension en ouvert.

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate au cours d'une étude randomisée, contrôlée contre comparateur actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère d'évaluation principal, chez 632 patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde active (de durée < 3 ans) qui n'avaient jamais reçu de traitement par méthotrexate. Des doses de 10 mg ou de 25 mg d'Enbrel ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine jusqu'à 24 mois. Les doses de méthotrexate ont été augmentées de 7,5 mg/semaine à 20 mg/semaine maximum au cours des 8 premières semaines de l'essai et maintenues jusqu'à 24 mois. Avec Enbrel 25 mg l'amélioration clinique, y compris le délai d'action sous 2 semaines, a été similaire à celle observée lors des essais précédents, et s'est maintenue jusqu'à 24 mois. À l'inclusion, les patients avaient un degré d'invalidité modéré, avec des scores moyens de HAQ de 1,4 à 1,5. Le traitement par Enbrel 25 mg a entraîné une amélioration importante à 12 mois, avec environ 44 % de patients obtenant un score de HAQ normal (moins de 0,5). Ce bénéfice a été maintenu la deuxième année de cette étude.

Dans cette étude, les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiographiquement et exprimés en modification du score total de Sharp (STS) et de ses composants ; le score d'érosion et le score de pincement articulaire (SPA). Les radiographies des mains/poignets et pieds ont été lues à l'inclusion puis à 6, 12 et 24 mois. La dose de 10 mg d'Enbrel a eu constamment moins d'effet sur les dommages structuraux que la dose de 25 mg. Enbrel 25 mg a été significativement supérieur au méthotrexate pour les scores d'érosion, à la fois à 12 et 24 mois. Les différences entre le groupe méthotrexate et le groupe Enbrel à 25 mg pour le STS et le SPA n'étaient pas statistiquement significatives. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

Progression radiographique : comparaison d'Enbrel vs méthotrexate chez des patients ayant une PR d'ancienneté < 3 ans



Dans une autre étude contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, randomisée, l'efficacité clinique, la sécurité, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel en monothérapie (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate en monothérapie (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane de 20 mg) ou Enbrel associé au méthotrexate débutés simultanément, ont été comparées chez 682 patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (médiane de 5 ans) et qui avaient eu une réponse insuffisante à au moins 1 traitement de fond antirhumatismal (DMARD) autre que le méthotrexate.

Les patients traités par Enbrel associé au méthotrexate avaient des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ainsi qu'une amélioration des scores DAS et HAQ significativement plus élevées à la fois à 24 et 52 semaines, comparativement aux patients de chacun des groupes en monothérapie (résultats

présentés dans le tableau ci-dessous). Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

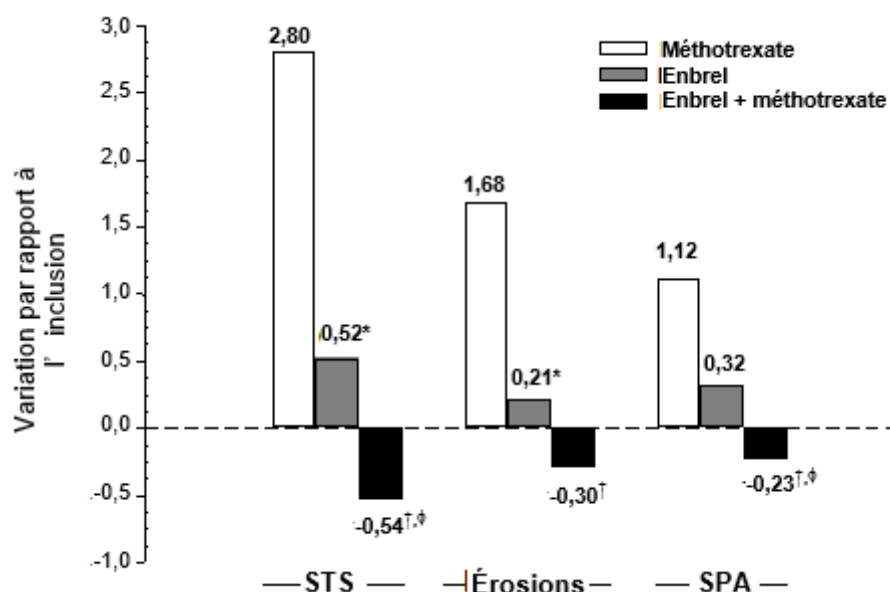
Résultats d'efficacité clinique à 12 mois : comparaison d'Enbrel vs méthotrexate vs Enbrel associé au méthotrexate chez des patients ayant une PR d'ancienneté de 6 mois à 20 ans

Critère d'évaluation	Méthotrexate (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + méthotrexate (n = 231)
Réponses ACR^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,ϕ}
DAS			
Score à l'inclusion ^b	5,5	5,7	5,5
Score à la Semaine 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Rémission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Inclusion	1,7	1,7	1,8
Semaine 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a : les patients qui n'avaient pas terminé les 12 mois de l'étude ont été considérés comme non-répondeurs.
b : les valeurs du *Disease Activity Score* (DAS) sont des moyennes.
c : la rémission est définie par un DAS < 1,6.
Valeurs de *p* lors des comparaisons appariées : † = *p* < 0,05 pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et ϕ = *p* < 0,05 pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

L'évolution radiographique à 12 mois était significativement moins importante dans le groupe Enbrel que dans le groupe méthotrexate, alors que l'association était significativement meilleure que chacune des monothérapies pour ralentir l'évolution radiographique (voir figure ci-dessous).

Progression radiographique : comparaison d'Enbrel vs méthotrexate vs Enbrel associé au méthotrexate chez des patients ayant une PR d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (résultats à 12 mois)



Valeurs de p lors des comparaisons appariées : * = $p < 0,05$ pour les comparaisons d'Enbrel vs méthotrexate, † = $p < 0,05$ pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et φ = $p < 0,05$ pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

Dans une analyse où tous les patients sortis prématurément de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS $\leq 0,5$) à 24 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel associé au méthotrexate, comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie (respectivement 62 %, 50 % et 36 % ; $p < 0,05$). La différence entre Enbrel en monothérapie et le méthotrexate en monothérapie a également été significative ($p < 0,05$). Parmi les patients ayant terminé la totalité des 24 mois de traitement dans l'étude, les taux de patients sans aggravation étaient respectivement de 78 %, 70 % et 61 %.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg par voie SC) administrée une fois par semaine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo chez 420 patients atteints de PR active. Dans cette étude, 53 patients ont reçu du placebo, 214 patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine et 153 patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine. Les profils d'efficacité et de sécurité des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la semaine 8 sur les signes et symptômes de la PR ; à la semaine 16, la comparabilité (non-infériorité) entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée. Il a été démontré que l'administration d'une injection unique de 50 mg/ml d'Enbrel était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, chez 205 patients atteints de rhumatisme psoriasique. Les patients étaient âgés de 18 à 70 ans et souffraient d'un rhumatisme psoriasique actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses) dans au moins l'une de ces formes : (1) atteinte interphalangienne distale (AID) ; (2) polyarthrite (absence de nodules rhumatoïdes et présence de psoriasis) ; (3) arthropathie destructrice ; (4) rhumatisme psoriasique asymétrique ; ou (5) ankylose vertébrale de type inflammatoire. Les patients avaient également des plaques de psoriasis constituant une lésion dont le

diamètre devait être ≥ 2 cm. Les patients étaient préalablement traités avec des AINS (86 %), des DMARD (80 %), et des corticoïdes (24 %). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient poursuivre le méthotrexate à une dose stable ≤ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (d'après les études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo étaient administrées par voie SC deux fois par semaine pendant 6 mois. À la fin de l'étude en double aveugle, les patients pouvaient entrer dans une étude d'extension en ouvert à long terme pour une durée totale allant jusqu'à 2 ans.

Les réponses cliniques ont été exprimées en pourcentages de patients atteignant une réponse ACR 20, 50 et 70 et en pourcentages d'amélioration du critère de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

Réponses des patients atteints de rhumatisme psoriasique au cours d'un essai contrôlé contre placebo		
	Pourcentage de patients	
Réponse du rhumatisme psoriasique	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
Mois 3	15	59 ^b
Mois 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mois 3	4	38 ^b
Mois 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mois 3	0	11 ^b
Mois 6	1	9 ^c
PsARC		
Mois 3	31	72 ^b
Mois 6	23	70 ^b

a : Enbrel 25 mg SC deux fois par semaine
b : $p < 0,001$, Enbrel vs placebo
c : $p < 0,01$, Enbrel vs placebo

Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles dès la première visite (à 4 semaines) et se maintenaient pendant les 6 mois de traitement. Enbrel a été significativement meilleur que le placebo sur tous les paramètres évaluant l'activité de la maladie ($p < 0,001$), et les réponses étaient similaires avec et sans traitement concomitant par le méthotrexate. La qualité de vie des patients atteints de rhumatisme psoriasique a été évaluée à plusieurs moments à l'aide de l'indice de handicap du questionnaire HAQ. L'indice de handicap était significativement amélioré à tous les temps d'évaluation chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$).

Les modifications radiographiques ont été évaluées dans l'étude sur le rhumatisme psoriasique. Des radiographies des mains et des poignets ont été réalisées à l'inclusion et aux mois 6, 12 et 24. Le STS modifié à 12 mois est présenté dans le tableau ci-dessous. Dans une analyse où tous les patients sortis de l'étude, quelle qu'en soit la raison, étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS $\leq 0,5$) à 12 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo (respectivement 73 % vs 47 %, $p \leq 0,001$). L'effet d'Enbrel sur l'aggravation radiographique était maintenu chez les patients qui poursuivaient le traitement au cours de la deuxième année. Le ralentissement des dommages structuraux articulaires périphériques était observé chez des patients ayant une atteinte polyarticulaire symétrique.

Évolution annualisée moyenne (ET) du score total de Sharp depuis l'inclusion

Temps	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Mois 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

ET = erreur type.

a. $p = 0,0001$.

Les capacités fonctionnelles ont été améliorées avec le traitement par Enbrel pendant la période en double aveugle, et ce bénéfice a été maintenu au cours de l'exposition à long terme jusqu'à 2 ans.

Dans la forme axiale du rhumatisme psoriasique, proche de la spondylarthrite ankylosante, et dans la forme mutilante, les preuves d'efficacité d'Enbrel sont insuffisantes en raison du nombre trop faible de patients étudiés.

Aucune étude n'a été effectuée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique avec le schéma posologique de 50 mg une fois par semaine. Les preuves de l'efficacité du schéma posologique d'une fois par semaine dans cette population de patients reposent sur des données provenant d'une étude chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante

L'efficacité d'Enbrel dans la spondylarthrite ankylosante a été évaluée dans 3 études randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'administration deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg au placebo. Au total, 401 patients ont été recrutés, dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a recruté des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (EVA) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores EVA ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs EVA pour la dorsalgie nocturne et la dorsalgie totale ; moyenne des 10 questions de l'indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des DMARD, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses stables. Les patients présentant une ankylose complète de la colonne vertébrale n'ont pas été inclus dans l'étude. Des doses de 25 mg d'Enbrel (déterminées lors des études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo ont été administrées, par voie sous-cutanée, deux fois par semaine pendant 6 mois chez 138 patients.

Le critère principal d'efficacité (ASAS 20) consistait en une amélioration ≥ 20 % d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS (*Assessment in Ankylosing Spondylitis* : évaluations globales par le patient, dorsalgie, BASFI et inflammation) et en l'absence d'aggravation du domaine restant. Les réponses ASAS 50 et ASAS 70 consistaient en des améliorations respectives de 50 % et 70 % sur les mêmes critères.

Par rapport au placebo, le traitement par Enbrel a démontré des améliorations significatives des réponses ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 dès la deuxième semaine après l'initiation du traitement.

Réponses des patients atteints de spondylarthrite ankylosante au cours d'un essai contrôlé contre placebo		
	Pourcentage de patients	
Réponse de la spondylarthrite ankylosante	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 semaines	22	46 ^a
3 mois	27	60 ^a
6 mois	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semaines	7	24 ^a

Réponses des patients atteints de spondylarthrite ankylosante au cours d'un essai contrôlé contre placebo		
	Pourcentage de patients	
Réponse de la spondylarthrite ankylosante	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
3 mois	13	45 ^a
6 mois	10	42 ^a
ASAS 70		
2 semaines	2	12 ^b
3 mois	7	29 ^b
6 mois	5	28 ^b
a : $p < 0,001$, Enbrel vs placebo		
b : $p = 0,002$, Enbrel vs placebo		

Parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques sont apparues dès la première visite (2 semaines) et se sont maintenues au cours des 6 mois de traitement. Les réponses étaient similaires chez les patients qui, à l'inclusion, recevaient ou non des traitements concomitants.

Des résultats similaires ont été obtenus au cours des 2 essais d'effectifs moins importants réalisés dans la spondylarthrite ankylosante.

Dans une quatrième étude, la sécurité et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections SC de 25 mg) administré une fois par semaine *versus* Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo menée chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de sécurité et d'efficacité des schémas posologiques de 50 mg une fois par semaine et de 25 mg deux fois par semaine ont été similaires.

Patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique

Étude 1

L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée au cours d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines en double aveugle. L'étude a évalué 215 patients adultes (population en intention de traiter modifiée) atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme répondant aux critères de classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères New York modifiés pour la SA. Les patients devaient également présenter une réponse inadéquate ou une intolérance à deux AINS ou plus. Au cours de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine ou un placebo pendant 12 semaines. Le critère principal d'efficacité (ASAS 40) consistait en une amélioration de 40 % d'au moins trois des quatre domaines ASAS sans aggravation du domaine restant. La période de traitement en double aveugle était suivie d'une période de traitement en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine pendant une durée complémentaire pouvant aller jusqu'à 92 semaines. Des IRM de l'articulation sacro-iliaque et de la colonne vertébrale ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Par rapport au placebo, le traitement par Enbrel a montré une amélioration statistiquement significative des réponses ASAS 40, ASAS 20 et ASAS 5/6. Une amélioration significative de la rémission partielle ASAS et de la réponse BASDAI 50 a également été observée. Les résultats obtenus à la semaine 12 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Réponse d'efficacité dans l'étude sur la SpA axiale NR contrôlée contre placebo : pourcentage de patients ayant atteint les critères d'évaluation

Réponses cliniques en double aveugle à la semaine 12	Placebo N = 106 à 109*	Enbrel N = 103 à 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Rémission partielle ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

* Des données complètes n'ont pas pu être obtenues pour chaque critère d'évaluation chez tous les patients.

** ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society*

*** *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a : $p < 0,001$, b : $< 0,01$ et c : $< 0,05$ respectivement entre Enbrel et le placebo

À la semaine 12, une amélioration statistiquement significative du score SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pour l'articulation sacro-iliaque (ASI) mesurée par IRM a été observée chez les patients recevant Enbrel. La variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale était de 3,8 pour les patients traités par Enbrel (n = 95) contre 0,8 pour les patients ayant reçu le placebo (n = 105) ($p < 0,001$). À la semaine 104, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du score SPARCC mesuré par IRM pour tous les patients traités par Enbrel était de 4,64 pour l'ASI (n = 153) et de 1,40 pour la colonne vertébrale (n = 154).

Par rapport au placebo, Enbrel a permis une amélioration significativement plus importante de la plupart des évaluations de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie liées à la santé entre l'inclusion et la semaine 12, y compris le BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), le score sur l'état de santé général EuroQol 5D et la composante physique du score SF-36.

Chez les patients atteints de SpA axiale NR traités par Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles au moment de la première visite (2 semaines) et ont été maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique liées à la santé ont été également maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les données de ces 2 années n'ont pas révélé de nouveaux signaux de sécurité. À la semaine 104, 8 sujets ont progressé vers un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

Étude 2

Cette étude sur 3 périodes, multicentrique, en ouvert, de phase IV, a permis d'évaluer l'arrêt et la reprise du traitement par Enbrel chez des patients atteints de SpA axiale NR active ayant obtenu une réponse adéquate (maladie inactive définie par un score d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante [ASDAS — *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*] protéine C réactive [CRP] inférieur à 1,3) après 24 semaines de traitement.

209 patients adultes atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme des patients répondant aux critères de classification de la Société internationale de spondylarthrite (ASAS) de la spondylarthrite axiale (mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA), présentant des résultats positifs à l'IRM (inflammation active à l'IRM suggérant fortement une sacro-iliite associée à une SpA) et/ou une CRP-hs positive (définie comme une protéine C réactive ultrasensible [CRP-hs] > 3 mg/l) et des symptômes actifs définis par un ASDAS-CRP supérieur ou égal à 2,1 lors de la visite de sélection, ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine en ouvert ainsi qu'un traitement de fond par AINS à dose stable, à dose anti-inflammatoire optimale tolérée pendant 24 semaines durant la Période 1. Les patients devaient également présenter une réponse inadéquate ou une intolérance à deux AINS ou plus. À la semaine 24, 119 (57 %) patients ont atteint le stade de maladie inactive et sont entrés dans la phase d'arrêt de traitement de 40 semaines de la Période 2, au cours de laquelle les sujets ont arrêté le traitement par etanercept, tout en conservant l'AINS en traitement de fond. La principale mesure de l'efficacité était la survenue d'une poussée (définie par un ASDAS-vitesse de sédimentation (VS) supérieur ou égal à 2,1) dans les 40 semaines suivant l'arrêt

d'Enbrel. Les patients qui ont présenté des poussées ont été retraités avec Enbrel à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines (Période 3).

Au cours de la Période 2, la proportion de patients ayant présenté ≥ 1 poussée est passée de 22 % (25/112) à la semaine 4 à 67 % (77/115) à la semaine 40. Dans l'ensemble, 75 % (86/115) des patients ont présenté une poussée à différents moments au cours des 40 semaines suivant l'arrêt d'Enbrel.

L'objectif secondaire principal de l'Étude 2 était le délai d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'Enbrel ainsi que le délai d'apparition d'une poussée chez les patients de l'Étude 1 ayant satisfait aux critères d'éligibilité de la phase d'arrêt de l'Étude 2 et ayant poursuivi le traitement par Enbrel.

Le délai médian d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'Enbrel était de 16 semaines (IC à 95 % : 13-24 semaines). Moins de 25 % des patients de l'Étude 1 qui n'ont pas eu d'arrêt de traitement ont présenté une poussée sur l'équivalent de 40 semaines comme dans la Période 2 de l'Étude 2. Le délai d'apparition d'une poussée était significativement plus court chez les sujets ayant arrêté le traitement par Enbrel (Étude 2) que chez ceux ayant reçu un traitement continu par etanercept (Étude 1), $p < 0,0001$.

Sur les 87 patients entrés dans la Période 3 et ayant été retraités par Enbrel à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines, 62 % (54/87) ont de nouveau atteint le stade de maladie inactive, et 50 % d'entre eux l'ont atteint en 5 semaines (IC à 95 % : 4-8 semaines).

Patients adultes atteints de psoriasis en plaques

L'utilisation d'Enbrel est recommandée chez les patients définis à la rubrique 4.1. Les patients « en échec » dans la population cible sont définis comme présentant une réponse insuffisante (PASI < 50 ou PGA insatisfaisant), ou une aggravation de la maladie au cours du traitement avec au moins l'un des trois traitements systémiques majeurs disponibles utilisés à une posologie adéquate pendant une durée suffisamment longue pour évaluer la réponse au traitement.

L'efficacité d'Enbrel *versus* les autres traitements systémiques chez les patients avec un psoriasis modéré à sévère (répondeurs aux autres traitements systémiques) n'a pas été évaluée dans des études comparant directement Enbrel aux autres traitements systémiques. À la place, la sécurité et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours de quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les quatre études était la proportion de patients dans chaque groupe de traitement qui atteignait le PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75 % du score *Psoriasis Area and Severity Index*) à 12 semaines.

L'Étude 1 était une étude de phase II chez des patients âgés d'au moins 18 ans et présentant un psoriasis en plaques actif mais cliniquement stable atteignant au moins 10 % de la surface corporelle. Cent douze (112) patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 25 mg d'Enbrel ($n = 57$) ou un placebo ($n = 55$) deux fois par semaine pendant 24 semaines.

L'Étude 2 a évalué 652 patients atteints de psoriasis en plaques chronique avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'Étude 1 et un score PASI ≥ 10 au moment de la sélection. Enbrel a été administré à des doses de 25 mg une fois par semaine, 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Au cours des 12 premières semaines de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu un placebo ou l'une des trois doses d'Enbrel décrites ci-dessus. Après 12 semaines de traitement, les patients du groupe placebo ont commencé le traitement en aveugle par Enbrel (25 mg deux fois par semaine) ; les patients dans les groupes de traitement actif ont continué jusqu'à la semaine 24, à la dose à laquelle ils avaient été initialement randomisés.

L'Étude 3 a évalué 583 patients et les critères d'inclusion étaient les mêmes que dans l'Étude 2. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 25 mg ou de 50 mg d'Enbrel, ou un placebo, deux fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine en ouvert pendant 24 semaines supplémentaires.

L'Étude 4 a évalué 142 patients et les critères d'inclusion étaient similaires à ceux des Études 2 et 3. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 50 mg d'Enbrel ou un placebo une fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine en ouvert pendant 12 semaines supplémentaires.

Dans l'Étude 1, le groupe traité par Enbrel avait une proportion significativement plus élevée de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 12 (30 %) par rapport au groupe sous placebo (2 %) ($p < 0,0001$). À 24 semaines, 56 % des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 par rapport à 5 % des patients sous placebo. Les résultats principaux des Études 2, 3 et 4 sont présentés ci-dessous.

Réponses des patients atteints de psoriasis dans les Études 2, 3 et 4

Réponse (%)	-----Étude 2-----				-----Étude 3-----			-----Étude 4-----			
	Placebo n = 166 Sem 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 Sem 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 Sem 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2 fois/se m n = 16 2 Se m 12	50 mg 2 fois/se m n = 16 2 Se m 24 ^a	25 mg 2 fois/s em n = 196 Sem 12	50 mg 2 fois/s em n = 196 Sem 12		50 mg 1 fois/s em n = 96 Sem 12	50 mg 1 fois/s em n = 90 Sem 24 ^a			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparé au placebo

a. Aucune comparaison statistique *versus* placebo n'a été effectuée à la semaine 24 dans les Études 2 et 4 étant donné que le groupe initialement sous placebo a commencé à recevoir Enbrel 25 mg deux fois/sem ou 50 mg une fois/sem à partir de la semaine 13 jusqu'à la semaine 24.

b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes, défini par 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5.

Parmi les patients atteints de psoriasis en plaques qui recevaient Enbrel, des réponses significatives comparativement au placebo sont apparues à la première visite (2 semaines) et ont été maintenues durant les 24 semaines de traitement.

L'Étude 2 comprenait également une période d'arrêt du traitement au cours de laquelle les patients qui avaient atteint une amélioration du PASI d'au moins 50 % à la semaine 24 arrêtaient le traitement. L'apparition d'un rebond (PASI \geq 150 % de la valeur à l'inclusion) et le délai de rechute (définie par la perte d'au moins la moitié de l'amélioration obtenue entre l'inclusion et la semaine 24) ont été évalués chez les patients qui n'étaient plus sous traitement. Au cours de la période sans traitement, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparues avec un délai médian de rechute de 3 mois. Aucun effet rebond de la maladie et aucun événement indésirable grave lié au psoriasis n'ont été

observés. Il existe des données démontrant le bénéfice de la reprise du traitement par Enbrel chez les patients qui répondaient initialement au traitement.

Dans l'Étude 3, la majorité des patients (77 %) qui étaient initialement randomisés à la dose de 50 mg deux fois par semaine et avaient vu leur dose d'Enbrel abaissée à 25 mg deux fois par semaine à la semaine 12 ont eu une réponse PASI 75 maintenue jusqu'à la semaine 36. Pour les patients qui recevaient 25 mg deux fois par semaine tout au long de l'étude, la réponse PASI 75 continuait de s'améliorer entre les semaines 12 et 36.

Dans l'Étude 4, le groupe traité par Enbrel avait une proportion plus élevée de patients avec une réponse PASI 75 à la semaine 12 (38 %) par rapport au groupe recevant le placebo (2 %) ($p < 0,0001$). Pour les patients qui recevaient 50 mg une fois par semaine tout au long de l'étude, les réponses d'efficacité ont continué de s'améliorer avec un PASI 75 à la semaine 24 atteignant 71 %.

Dans les études à long terme (jusqu'à 34 mois) et en ouvert au cours desquelles Enbrel a été administré sans interruption, les réponses cliniques étaient maintenues et la sécurité était comparable aux études à court terme.

Une analyse des données des essais cliniques n'a révélé aucune caractéristique de la maladie à l'inclusion qui pourrait conduire les cliniciens à sélectionner le type de posologie le plus approprié (intermittent ou continu). Par conséquent, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit reposer sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps anti-Enbrel

Des anticorps anti-etanercept ont été détectés dans le sérum de certains sujets traités par etanercept. Ces anticorps ont tous été non-neutralisants et sont généralement transitoires. Il semble qu'il n'y a aucune corrélation entre le développement d'anticorps et une réponse clinique ou des événements indésirables.

Chez les sujets traités par des doses autorisées d'etanercept dans des études cliniques d'une durée maximale de 12 mois, les taux cumulés d'anticorps anti-etanercept ont été approximativement de 6 % chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde, de 7,5 % chez les sujets présentant un rhumatisme psoriasique, de 2 % chez les sujets présentant une spondylarthrite ankylosante, de 7 % chez les sujets atteints de psoriasis, de 9,7 % chez les sujets atteints de psoriasis pédiatrique, et de 4,8 % chez les sujets présentant une arthrite juvénile idiopathique.

La proportion de sujets qui ont développé des anticorps anti-etanercept dans des essais à long terme (de 3,5 ans maximum) augmente avec le temps, comme attendu. Cependant, du fait de leur nature transitoire, l'incidence des anticorps détectés lors de chaque évaluation a été habituellement inférieure à 7 % chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde et chez ceux atteints de psoriasis.

Dans une étude à long terme dans le psoriasis où des patients ont reçu une dose de 50 mg deux fois par semaine pendant 96 semaines, l'incidence des anticorps observée lors de chaque évaluation a été d'environ 9 % maximum.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours d'une étude en deux parties, de 69 enfants présentant une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire avec différentes formes de début de la maladie (polyarthrite, pauciarthrite, origine systémique). Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 4 à 17 ans avec une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire d'intensité modérée à sévère, réfractaires ou intolérants au méthotrexate. Une dose stable d'un seul anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou de prednisone ($< 0,2$ mg/kg/jour ou 10 mg maximum) a été maintenue chez les patients. Dans la première partie de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg (maximum 25 mg par injection) d'Enbrel administré par voie sous-cutanée deux fois par semaine. Dans la deuxième partie de l'étude, les patients avec une réponse clinique à 90 jours ont été

randomisés pour soit rester sous Enbrel, soit recevoir un placebo pendant quatre mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration $\geq 30\%$ d'au moins trois des six critères de base du score ACR Pedi et une aggravation $\geq 30\%$ d'au plus un de ces critères, incluant le nombre d'articulations atteintes, la limitation des mouvements, les évaluations globales par le médecin et par le patient/parent, le handicap fonctionnel et la vitesse de sédimentation (VS). La rechute clinique était définie comme une aggravation $\geq 30\%$ de trois des six critères de base du score ACR Pedi et une amélioration $\geq 30\%$ d'au plus un de ces critères ainsi qu'un minimum de deux articulations atteintes.

Dans la première partie de l'étude, 51 des 69 patients (74 %) ont bénéficié d'une réponse clinique et ont été inclus dans la deuxième partie de l'étude. Dans la deuxième partie de l'étude, 6 des 25 patients (24 %) maintenus sous Enbrel ont eu une rechute clinique en comparaison à 20 sur 26 patients (77 %) sous placebo ($p = 0,007$). À partir du début de la deuxième partie de l'étude, la médiane du délai de rechute clinique a été supérieure ou égale à 116 jours pour les patients ayant reçu Enbrel et 28 jours pour les patients sous placebo. Parmi les patients ayant bénéficié d'une réponse clinique à 90 jours et ayant été inclus dans la deuxième partie de l'étude, certains des patients maintenus sous Enbrel ont continué à s'améliorer entre le troisième mois et le septième mois alors que ceux sous placebo ne se sont pas améliorés.

Dans une étude d'extension de sécurité, en ouvert, 58 patients pédiatriques de l'étude mentionnée ci-dessus (à partir de l'âge de 4 ans au moment du recrutement) ont continué à recevoir Enbrel pour une durée allant jusqu'à 10 ans. Les taux d'événements indésirables graves et d'infections graves n'ont pas augmenté avec une exposition à long terme.

La sécurité à long terme d'une monothérapie par Enbrel ($n = 103$), d'Enbrel plus méthotrexate ($n = 294$) ou d'une monothérapie par le méthotrexate ($n = 197$) a été évaluée pendant une période maximale de 3 ans dans un registre de 594 enfants âgés de 2 à 18 ans présentant une arthrite juvénile idiopathique, parmi lesquels 39 étaient âgés de 2 à 3 ans. En général, les infections ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par etanercept comparé au méthotrexate seul (3,8 contre 2 %), et les infections associées à l'utilisation d'etanercept ont été de nature plus sévère.

Dans une autre étude en ouvert à bras unique ($n=127$), 60 patients atteints d'une oligoarthritis extensive (OE) (15 patients âgés de 2 à 4 ans, 23 patients âgés de 5 à 11 ans et 22 patients âgés de 12 à 17 ans), 38 patients atteints d'une arthrite liée à l'enthésite (âgés de 12 à 17 ans), et 29 patients atteints d'une arthrite psoriasique (âgés de 12 à 17 ans) ont été traités par Enbrel à une dose de 0,8 mg/kg (50 mg maximum par injection) administrée une fois par semaine pendant 12 semaines. Dans chaque sous-type d'AJI, la majorité des patients a répondu aux critères de l'ACR Pedi 30 et a montré une amélioration clinique des critères d'évaluation secondaires tels que le nombre d'articulations douloureuses et l'évaluation globale du médecin. Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

Sur les 127 patients de l'étude mère, 109 ont participé à l'étude d'extension en ouvert et ont fait l'objet d'un suivi pendant 8 années supplémentaires, soit une durée totale allant jusqu'à 10 ans. À la fin de l'étude d'extension, 84/109 (77 %) patients avaient terminé l'étude ; 27 (25 %) prenaient activement Enbrel, 7 (6 %) avaient arrêté le traitement en raison d'une maladie faible/inactive ; 5 (5 %) avaient repris Enbrel après un arrêt antérieur du traitement ; et 45 (41 %) avaient arrêté Enbrel (mais restaient en observation) ; 25/109 (23 %) patients ont définitivement quitté l'étude. Les améliorations de l'état clinique obtenues dans l'étude mère ont été généralement maintenues pour tous les critères d'efficacité pendant toute la période de suivi. Les patients prenant activement Enbrel ont pu entrer dans une période d'arrêt-retraitement facultative une fois au cours de l'étude d'extension, en fonction de la réponse clinique évaluée par l'investigateur. 30 patients sont entrés dans la période d'arrêt du traitement. Il a été rapporté que 17 patients avaient présenté une poussée (définie comme une aggravation $\geq 30\%$ d'au moins 3 des 6 critères de l'ACR Pedi avec une amélioration $\geq 30\%$ d'au plus 1 des 6 critères restants et un minimum de 2 articulations atteintes) ; le délai médian de poussée après l'arrêt d'Enbrel a été de 190 jours. 13 patients ont été re-traités et le délai médian de re-traitement après l'arrêt a été estimé à 274 jours. En raison du faible nombre de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans l'étude mère.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique pour évaluer les effets de la poursuite du traitement par Enbrel chez les patients non répondeurs dans un délai de 3 mois après l'initiation du traitement par Enbrel. En outre, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de la diminution de la dose recommandée d'Enbrel après une utilisation à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo réalisée chez 211 patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (défini par un score sPGA ≥ 3 , une surface cutanée atteinte $\geq 10\%$ et un PASI ≥ 12). Les patients éligibles avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

Les patients ont reçu soit Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) soit le placebo une fois par semaine pendant 12 semaines. À la semaine 12, davantage de patients étaient répondeurs (exemple : PASI 75) dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo.

Résultats à 12 semaines dans le psoriasis en plaques pédiatrique

	Enbrel 0,8 mg/kg une fois par semaine (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA « blanchi » ou « quasi blanchi », n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Abréviation : sPGA-évaluation globale statique par le médecin

a. $p < 0,0001$ comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients ont reçu Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires. Les réponses observées pendant la période en ouvert étaient similaires à celles observées pendant la période en double aveugle.

Pendant une période randomisée d'arrêt, un nombre significativement plus élevé de patients re-randomisés dans le groupe placebo a présenté une rechute (perte de la réponse au PASI 75) en comparaison aux patients re-randomisés dans le groupe Enbrel. En traitement continu, les réponses étaient maintenues jusqu'à 48 semaines.

La sécurité et l'efficacité à long terme d'Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine ont été évaluées dans une étude d'extension en ouvert chez 181 sujets pédiatriques atteints de psoriasis en plaques pendant une période maximale de 2 ans après l'étude de 48 semaines décrite ci-dessus. L'expérience à long terme avec Enbrel était généralement comparable à celle de l'étude initiale de 48 semaines et n'a révélé aucune nouvelle donnée de sécurité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations sériques d'etanercept ont été déterminées par la méthode immuno-enzymatique ELISA, qui détecte les produits de dégradation réagissant au dosage ELISA ainsi que la molécule mère.

Absorption

L'etanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutanée, atteignant une concentration maximale environ 48 heures après administration unique. La biodisponibilité absolue est de 76 %. Avec deux doses par semaine, on peut s'attendre à ce que les concentrations à l'état d'équilibre représentent environ deux fois celles que l'on mesure après administration unique. Après l'administration unique, par voie sous-cutanée, de 25 mg d'Enbrel, la concentration sérique maximale moyenne observée chez les volontaires sains était de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, l'aire sous la courbe étant de $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une C_{max} de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une ASC partielle de 297 mgh/l vs 316 mgh/l pour la dose de 50 mg d'Enbrel une fois par semaine ($n = 21$) vs 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine ($n = 16$), respectivement. Dans une étude en ouvert, croisée, avec administration unique de deux posologies différentes chez des volontaires sains, il a été démontré que l'administration d'une injection unique de 50 mg/ml d'etanercept était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'état d'équilibre ont été de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ et de $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ respectivement pour Enbrel 50 mg une fois par semaine ($N = 154$) et pour Enbrel 25 mg deux fois par semaine ($N = 148$).

Distribution

La courbe de concentration d'etanercept en fonction du temps est biexponentielle. Le volume de distribution central d'etanercept est de 7,6 l, alors que le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 10,4 l.

Élimination

L'etanercept est éliminé lentement par l'organisme. Sa demi-vie est longue, environ 70 heures. Sa clairance est d'environ 0,066 l/h chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soit un peu moins que celle observée chez les volontaires sains (0,11 l/h). De plus, la pharmacocinétique d'Enbrel chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques est similaire.

Il n'existe apparemment aucune différence pharmacocinétique entre les hommes et les femmes.

Linéarité

La recherche d'une proportionnalité par rapport à la dose administrée n'a pas fait l'objet d'une évaluation particulière, mais il n'existe aucun signe de saturation de la clairance dans l'intervalle des posologies proposées.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Bien que l'on détecte de la radioactivité dans les urines après l'administration d'etanercept radiomarqué à des patients et à des volontaires sains, aucune augmentation des concentrations d'etanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë. La présence d'une insuffisance rénale ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Insuffisance hépatique

Aucune augmentation des concentrations d'etanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Personnes âgées

L'analyse des concentrations sériques d'etanercept dans le cadre des études de pharmacocinétique de population a été étudiée pour mesurer l'impact du grand âge. La clairance et le volume estimés chez les patients âgés de 65 à 87 ans étaient comparables aux estimations obtenues chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

Dans un essai d'Enbrel dans l'arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire, 69 patients (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,4 mg d'Enbrel/kg deux fois par semaine pendant trois mois. Les courbes de concentration sériques étaient similaires à celles que l'on observe chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les enfants les plus jeunes (âgés de 4 ans) ont eu une clairance réduite (clairance augmentée quand elle est ajustée au poids) par rapport aux enfants plus âgés (âgés de 12 ans) et aux adultes. Une modélisation des dosages suggère que les enfants plus âgés (10 à 17 ans) auront des taux sériques proches de ceux des adultes, et que les plus jeunes enfants auront des taux notablement plus bas.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

Les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatrique (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) d'etanercept une fois par semaine jusqu'à 48 semaines. Les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre ont varié de 1,6 à 2,1 µg/ml aux semaines 12, 24 et 48. Ces concentrations moyennes chez les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatrique ont été similaires aux concentrations observées chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (traités par 0,4 mg/kg d'etanercept deux fois par semaine, jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine). Ces concentrations moyennes étaient similaires à celles observées chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par 25 mg d'etanercept deux fois par semaine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité d'Enbrel n'ont fait apparaître aucune dose limite toxique ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible. Au cours d'une batterie de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*, Enbrel a été considéré comme non génotoxique. Les études de carcinogénicité, et les évaluations standard de fertilité et de toxicité postnatales, n'ont pas pu être réalisées avec Enbrel à cause du développement d'anticorps neutralisants chez les rongeurs.

Enbrel n'a pas induit de mortalité ou de signe notable de toxicité chez la souris ou le rat à la dose de 2 000 mg/kg en administration unique par voie sous-cutanée ou à la dose de 1 000 mg/kg en administration unique par voie intraveineuse. Aucune dose limite toxique d'Enbrel ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible chez le singe cynomolgus n'ont été mises en évidence après administration deux fois par semaine, par voie sous-cutanée, pendant 4 à 26 semaines consécutives d'une dose de 15 mg/kg. Cette dose correspond à une ASC des concentrations plasmatiques 27 fois supérieure à celle obtenue chez l'homme à la dose recommandée de 25 mg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Chlorure de sodium
Chlorhydrate de L-arginine
Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Enbrel peut être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximum de quatre semaines, non renouvelable ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être éliminé s'il n'est pas utilisé dans les quatre semaines suivant le retrait du réfrigérateur.

Conserver les cartouches distributrices de dose dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution injectable de 25 mg en cartouche distributrice de dose

Cartouche distributrice de dose avec seringue pré-remplie Enbrel de 25 mg intégrée. La seringue pré-remplie à l'intérieur de la cartouche distributrice de dose est fabriquée en verre transparent de type 1 avec une aiguille en acier inoxydable préfixée de calibre 27, un protège-aiguille rigide et un bouchon en caoutchouc. Le protège-aiguille rigide de la seringue pré-remplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex). Voir rubrique 4.4.

Les boîtes contiennent 4, 8 ou 24 cartouches distributrices de dose d'Enbrel avec 8, 16 ou 48 tampons alcoolisés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Solution injectable de 50 mg en cartouche distributrice de dose

Cartouche distributrice de dose avec seringue pré-remplie Enbrel de 50 mg intégrée. La seringue pré-remplie à l'intérieur de la cartouche distributrice de dose est fabriquée en verre transparent de type 1 avec une aiguille en acier inoxydable préfixée de calibre 27, un protège-aiguille rigide et un bouchon en caoutchouc. Le protège-aiguille rigide de la seringue pré-remplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex). Voir rubrique 4.4.

Les boîtes contiennent 2, 4 ou 12 cartouches distributrices de dose d'Enbrel avec 4, 8 ou 24 tampons alcoolisés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Avant l'injection, les cartouches distributrices de dose d'Enbrel doivent atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 minutes). Le protège-aiguille ne doit pas être retiré pendant que la cartouche distributrice de dose atteint la température ambiante. En regardant par la fenêtre d'inspection, la solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle et peut contenir de petites particules de protéines blanches ou presque transparentes.

Des instructions complètes concernant la préparation et l'administration de la cartouche distributrice de dose d'Enbrel sont données dans la notice et dans le manuel d'utilisation fourni avec le dispositif SMARTCLIC.

Ce médicament (cartouche distributrice de dose) est destiné à un usage unique en association avec le dispositif SMARTCLIC.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

Enbrel 25 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

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

Date de première autorisation : 3 février 2000

Date du dernier renouvellement : 26 novembre 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlande

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé sera soumis :

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

• **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant l'utilisation de l'etanercept dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducatif, y compris les moyens de communication, les modalités de diffusion et tout autre aspect du programme.

Le programme éducationnel vise à réduire le risque d'infections graves et d'insuffisance cardiaque congestive et à assurer la traçabilité du médicament etanercept.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, dans chaque État membre où l'etanercept est commercialisé, tous les professionnels de santé qui sont censés prescrire l'etanercept et tous les patients qui sont censés l'utiliser aient accès aumatériel éducationnel suivant ou le reçoivent :

- Carte Patient
 - Des Cartes Patient sont fournies aux médecins prescripteurs d'etanercept pour être remises aux patients recevant de l'etanercept. Cette carte fournit aux patients les informations de sécurité importantes suivantes :
 - Le traitement par etanercept peut augmenter le risque d'infection et d'insuffisance cardiaque congestive chez les adultes
 - Les signes ou symptômes relatifs à ces problèmes de sécurité et le moment auquel l'avis d'un professionnel de santé doit être demandé
 - Les instructions relatives à l'enregistrement du nom de marque et du numéro de lot du médicament afin d'en assurer la traçabilité
 - Les coordonnées du prescripteur de l'etanercept

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR – EU/1/99/126/002

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 25 mg poudre pour solution injectable
etanercept

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

Chaque flacon d'Enbrel contient 25 mg d'etanercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants d'Enbrel sont :
Poudre : Mannitol, saccharose et trométamol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable
4 flacons de poudre
8 tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

Après préparation de la solution d'Enbrel, son utilisation immédiate est recommandée (jusqu'à 6 heures maximum).

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/99/126/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Vous aurez aussi besoin d'1 ml d'eau pour préparations injectables et d'une seringue pour administrer Enbrel

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enbrel 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETAGE DU FLACON – EU/1/99/126/002

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

Enbrel 25 mg poudre pour injection
etanercept
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

ÉTIQUETAGE DU BLISTER – EU/1/99/126/002

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 25 mg poudre pour solution injectable
etanercept

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR – EU/1/99/126/003-005

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 25 mg poudre et solvant pour solution injectable
etanercept

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

Chaque flacon d'Enbrel contient 25 mg d'etanercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants d'Enbrel sont :
Poudre : Mannitol, saccharose et trométamol
Solvant : Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

4 flacons de poudre
4 seringues pré-remplies de 1 ml de solvant
4 aiguilles pour injection en acier inoxydable
4 adaptateurs pour flacon
8 tampons alcoolisés

8 flacons de poudre
8 seringues pré-remplies de 1 ml de solvant
8 aiguilles pour injection en acier inoxydable
8 adaptateurs pour flacon
16 tampons alcoolisés

24 flacons de poudre
24 seringues pré-remplies de 1 ml de solvant
24 aiguilles pour injection en acier inoxydable
24 adaptateurs pour flacon
48 tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

Après préparation de la solution d'Enbrel, son utilisation immédiate est recommandée (jusqu'à 6 heures maximum).

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/99/126/003 4 flacons
EU/1/99/126/004 8 flacons
EU/1/99/126/005 24 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enbrel 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETAGE DU FLACON – EU/1/99/126/003-005

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

Enbrel 25 mg poudre pour injection
etanercept
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

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

ÉTIQUETAGE DE LA SERINGUE – EU/1/99/126/003-005

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

Solvant pour Enbrel
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml d'eau pour préparations injectables

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

ÉTIQUETAGE DU BLISTER – EU/1/99/126/003-005

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 25 mg poudre et solvant pour solution injectable
etanercept

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg Seringue pré-remplie)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Enbrel 25 mg solution injectable en seringue pré-remplie
etanercept

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

Chaque seringue pré-remplie d'Enbrel contient 25 mg d'etanercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants d'Enbrel sont :
Saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue pré-remplie

4 seringues pré-remplies
4 tampons alcoolisés

8 seringues pré-remplies
8 tampons alcoolisés

12 seringues pré-remplies
12 tampons alcoolisés

24 seringues pré-remplies
24 tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

Conseil d'injection :
Injecter la solution après qu'elle ait atteint la température ambiante (15 à 30 minutes après avoir sorti le produit du réfrigérateur).
Injecter lentement, selon un angle de 45° à 90° avec la surface de la peau.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

Conserver les seringues pré-remplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/99/126/013 4 seringues pré-remplies
EU/1/99/126/014 8 seringues pré-remplies
EU/1/99/126/015 24 seringues pré-remplies
EU/1/99/126/026 12 seringues pré-remplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enbrel 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

**ÉTIQUETAGE DE LA SERINGUE PRÉ-REMPLEIE– EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026
(25 mg Seringue pré-remplie)**

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

Enbrel 25 mg solution injectable
etanercept
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

25 mg/0,5 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR – EU/1/99/126/016-018 (50 mg Seringue pré-remplie)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Enbrel 50 mg solution injectable en seringue pré-remplie
etanercept

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

Chaque seringue pré-remplie d'Enbrel contient 50 mg d'etanercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants d'Enbrel sont :
Saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, phosphate monosodique dihydraté,
phosphate disodique dihydraté et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue pré-remplie

2 seringues pré-remplies
2 tampons alcoolisés

4 seringues pré-remplies
4 tampons alcoolisés

12 seringues pré-remplies
12 tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

Conseil d'injection :
Injecter la solution après qu'elle ait atteint la température ambiante (15 à 30 minutes après avoir sorti le produit du réfrigérateur).
Injecter lentement, selon un angle de 45° à 90° avec la surface de la peau.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

Conserver les seringues pré-remplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/99/126/016 2 seringues pré-remplies
EU/1/99/126/017 4 seringues pré-remplies
EU/1/99/126/018 12 seringues pré-remplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Enbrel 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

**ÉTIQUETAGE DE LA SERINGUE-PRÉ-REMPLEIE – EU/1/99/126/016-018 (50 mg Seringue
pré-remplie)**

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

Enbrel 50 mg solution injectable
etanercept
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 mg/1 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR – EU/1/99/126/019-021 (50 mg Stylo pré-rempli)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 50 mg solution injectable en stylo pré-rempli
etanercept

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

Chaque stylo pré-rempli d'Enbrel contient 50 mg d'etanercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants d'Enbrel sont :
Saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, phosphate monosodique dihydraté,
phosphate disodique dihydraté et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable dans un stylo pré-rempli (MYCLIC)

2 stylos pré-remplis MYCLIC
2 tampons alcoolisés

4 stylos pré-remplis MYCLIC
4 tampons alcoolisés

12 stylos pré-remplis MYCLIC
12 tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

Conseil d'injection :
Injecter la solution après qu'elle ait atteint la température ambiante (15 à 30 minutes après avoir sorti le produit du réfrigérateur).

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

Conserver les stylos pré-remplis dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/99/126/019 2 stylos pré-remplis
EU/1/99/126/020 4 stylos pré-remplis
EU/1/99/126/021 12 stylos pré-remplis

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enbrel 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETAGE DU STYLO PRÉ-REMPLI – EU/1/99/126/019-021 (50 mg Stylo pré-rempli)

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

Enbrel 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
etanercept
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 mg/1 ml

6. AUTRE

MYCLIC

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR – EU/1/99/126/022 (pour usage pédiatrique)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 10 mg poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique
etanercept

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

Chaque flacon d'Enbrel contient 10 mg d'etanercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants d'Enbrel sont :
Poudre : Mannitol, saccharose et trométamol
Solvant : Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

4 flacons de poudre
4 seringues pré-remplies de 1 ml de solvant
4 aiguilles pour injection en acier inoxydable
4 adaptateurs pour flacon
8 tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

Le flacon de 10 mg est destiné aux enfants auxquels il a été prescrit une dose de 10 mg ou moins.
Respectez les directives données par le médecin.

Chaque flacon doit être utilisé pour une administration unique à un patient donné, et le reste de la solution doit être jeté.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

Après préparation de la solution d'Enbrel, son utilisation immédiate est recommandée (jusqu'à 6 heures maximum).

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/99/126/022

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Enbrel 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETAGE DU FLACON – EU/1/99/126/022 (pour usage pédiatrique)

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

Enbrel 10 mg poudre pour injection
etanercept
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

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

ÉTIQUETAGE DE LA SERINGUE – EU/1/99/126/022 (pour usage pédiatrique)

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

Solvant pour Enbrel
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml d'eau pour préparations injectables

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

ÉTIQUETAGE DU BLISTER – EU/1/99/126/022 (pour usage pédiatrique)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 10 mg
etanercept

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR – EU/1/99/126/023-025 (25 mg Stylo pré-rempli)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 25 mg solution injectable en stylo pré-rempli
etanercept

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

Chaque stylo pré-rempli d'Enbrel contient 25 mg d'etanercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants d'Enbrel sont :
Saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, phosphate monosodique dihydraté,
phosphate disodique dihydraté et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable dans un stylo pré-rempli (MYCLIC)

4 stylos pré-remplis MYCLIC
4 tampons alcoolisés

8 stylos pré-remplis MYCLIC
8 tampons alcoolisés

24 stylos pré-remplis MYCLIC
24 tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

Conseil d'injection :
Injecter la solution après qu'elle ait atteint la température ambiante (15 à 30 minutes après avoir sorti le produit du réfrigérateur).

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

Conserver les stylos pré-remplis dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/99/126/023 4 stylos pré-remplis
EU/1/99/126/024 8 stylos pré-remplis
EU/1/99/126/025 24 stylos pré-remplis

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETAGE DU STYLO PRÉ-REMPLI – EU/1/99/126/023-025 (25 mg Stylo pré-rempli)

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

Enbrel 25 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
etanercept
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

25 mg/0,5 ml

6. AUTRE

MYCLIC

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR — EU/1/99/126/027-029 (cartouche distributrice de dose de 25 mg)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Enbrel 25 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose
etanercept

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

Chaque cartouche distributrice de dose d'Enbrel contient 25 mg d'etanercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants d'Enbrel sont :
Saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, phosphate monosodique dihydraté,
phosphate disodique dihydraté et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en cartouche distributrice de dose

4 cartouches distributrices de dose à usage unique à utiliser uniquement avec le dispositif
SMARTCLIC
8 tampons alcoolisés

8 cartouches distributrices de dose à usage unique à utiliser uniquement avec le dispositif
SMARTCLIC
16 tampons alcoolisés

24 cartouches distributrices de dose à usage unique à utiliser uniquement avec le dispositif
SMARTCLIC
48 tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

Conseil d'injection :
Injecter la solution après qu'elle ait atteint la température ambiante (15 à 30 minutes après avoir sorti
le produit du réfrigérateur).

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

Conserver les cartouches distributrices de dose dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/99/126/027 4 cartouches distributrices de dose
EU/1/99/126/028 8 cartouches distributrices de dose
EU/1/99/126/029 24 cartouches distributrices de dose

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enbrel 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR — EU/1/99/126/030-032 (cartouche distributrice de dose de 50 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 50 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose
etanercept

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

Chaque cartouche distributrice de dose d'Enbrel contient 50 mg d'etanercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants d'Enbrel sont :
Saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, phosphate monosodique dihydraté,
phosphate disodique dihydraté et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en cartouche distributrice de dose

2 cartouches distributrices de dose à usage unique à utiliser uniquement avec le dispositif
SMARTCLIC
4 tampons alcoolisés

4 cartouches distributrices de dose à usage unique à utiliser uniquement avec le dispositif
SMARTCLIC
8 tampons alcoolisés

12 cartouches distributrices de dose à usage unique à utiliser uniquement avec le dispositif
SMARTCLIC
24 tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

Conseil d'injection :
Injecter la solution après qu'elle ait atteint la température ambiante (15 à 30 minutes après avoir sorti
le produit du réfrigérateur).

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

Conserver les cartouches distributrices de dose dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/99/126/030 2 cartouches distributrices de dose
EU/1/99/126/031 4 cartouches distributrices de dose
EU/1/99/126/032 12 cartouches distributrices de dose

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enbrel 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE DE LA CARTOUCHE DISTRIBUTRICE DE DOSE

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

Enbrel 25 mg, injection
Enbrel 50 mg, injection
etanercept
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml
1 ml

6. AUTRE

Extrémité de l'aiguille

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Enbrel 25 mg poudre pour solution injectable etanercept

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une Carte Patient qui comportera des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament a été prescrit pour vous ou un enfant dont vous avez la charge. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de l'enfant dont vous avez la charge.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

Les informations de cette notice sont organisées selon les 7 rubriques suivantes :

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Enbrel
3. Comment utiliser Enbrel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Enbrel
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine de l'organisme qui provoque une inflammation. Enbrel agit en réduisant l'inflammation associée à certaines maladies.

Chez les adultes (âgés de 18 ans et plus), Enbrel peut être utilisé dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde** modérée à sévère, du **rhumatisme psoriasique**, de la **spondyloarthrite axiale** sévère, y compris de la **spondylarthrite ankylosante**, et du **psoriasis** modéré à sévère – dans chacun de ces cas, quand les autres traitements communément utilisés n'ont pas fait suffisamment d'effet ou ne vous conviennent pas.

Pour la polyarthrite rhumatoïde, Enbrel est habituellement utilisé en association avec le méthotrexate, cependant, il peut aussi être utilisé seul si le traitement par méthotrexate n'est pas approprié pour vous. Qu'il soit utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, Enbrel peut ralentir la destruction de vos articulations causée par la polyarthrite rhumatoïde et améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec des atteintes articulaires multiples, Enbrel peut améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales. Chez les patients ayant des articulations gonflées ou douloureuses de façon multiple et symétrique (mains, poignets et pieds), Enbrel peut ralentir la destruction structurale de ces articulations causée par la maladie.

Enbrel est également prescrit dans le traitement des maladies suivantes chez l'enfant et l'adolescent :

- Pour les types suivants d'arthrite juvénile idiopathique en cas de réponse inadéquate au méthotrexate ou chez ceux qui ne peuvent pas en prendre :
 - Polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et oligoarthrite extensive chez les patients à partir de l'âge de 2 ans
 - Arthrite psoriasique chez les patients à partir de l'âge de 12 ans
- Pour l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate à d'autres traitements largement utilisés ou quand ils ne peuvent pas les prendre
- Psoriasis sévère chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse inadéquate à (ou qui ne peuvent pas prendre) un traitement par photothérapie ou autres traitements systémiques.

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

N'utilisez jamais Enbrel

- si vous, ou l'enfant dont vous avez la charge, êtes allergique à l'etanercept ou à l'un des autres composants contenus dans Enbrel (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel et contactez immédiatement votre médecin.
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- si vous ou l'enfant avez une infection, quelle qu'elle soit. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Enbrel.

- **Réactions allergiques** : si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel et contactez immédiatement votre médecin.
- **Infections/intervention chirurgicale** : si vous ou l'enfant développez une nouvelle infection, ou devez subir une intervention chirurgicale importante, votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel.
- **Infections/diabète** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'infections récidivantes ou si vous ou l'enfant souffrez d'un diabète ou d'autres maladies augmentant le risque d'infection.
- **Infections/surveillance** : veuillez informer votre médecin de tout voyage récent en dehors de l'Europe. Si vous ou l'enfant développez des symptômes d'infection tels qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin pourra décider de continuer à vous suivre ou à suivre l'enfant, pour détecter la présence d'éventuelles infections, après que vous ou l'enfant ayez arrêté d'utiliser Enbrel.
- **Tuberculose** : étant donné que des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter Enbrel. Ceci comprend un entretien médical approfondi, une radio des poumons et un test tuberculinique. La réalisation de ces tests devra être reportée sur la Carte Patient. Il est très important de dire à votre médecin si vous ou l'enfant avez déjà contracté la tuberculose ou avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose

(tels que toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre légère) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez en informer immédiatement votre médecin.

- **Hépatite B** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez ou avez déjà eu une hépatite B. Votre médecin devra effectuer un test de dépistage d'une infection par hépatite B avant que vous ou l'enfant ne commenciez le traitement par Enbrel. Le traitement par Enbrel peut entraîner la réactivation de l'hépatite B chez les patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B. Si cela se produit, vous devez arrêter d'utiliser Enbrel.
- **Hépatite C** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une hépatite C. Votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel au cas où l'infection s'aggraverait.
- **Troubles sanguins** : consultez immédiatement votre médecin si vous ou l'enfant avez des signes ou symptômes tels que fièvre persistante, maux de gorge, ecchymoses (bleus), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence de troubles sanguins pouvant mettre la vie en danger et pouvant nécessiter un arrêt d'Enbrel.
- **Troubles du système nerveux ou de la vue** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une sclérose en plaques, une névrite optique (inflammation des nerfs des yeux) ou une myélite transverse (inflammation de la moelle épinière). Votre médecin déterminera si Enbrel est un traitement approprié.
- **Insuffisance cardiaque congestive** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, car Enbrel nécessite alors d'être utilisé avec prudence.
- **Cancer** : avant de recevoir Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous présentez ou avez présenté un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et dont l'affection dure depuis longtemps peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome. Les enfants et les adultes prenant Enbrel peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer. Certains enfants ou adolescents qui ont reçu Enbrel ou d'autres médicaments qui agissent de la même manière qu'Enbrel ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui ont parfois entraîné le décès. Certains patients recevant Enbrel ont développé des cancers cutanés. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect de votre peau ou de celle de l'enfant ou d'excroissances sur votre peau ou celle de l'enfant.
- **Varicelle** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposé à la varicelle lors de l'utilisation d'Enbrel. Votre médecin décidera si un traitement préventif de la varicelle est approprié.
- **Abus d'alcool** : Enbrel ne doit pas être utilisé pour le traitement des hépatites dues à l'abus d'alcool. Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez ou avez eu des problèmes d'abus d'alcool.
- **Granulomatose de Wegener** : Enbrel n'est pas recommandé pour le traitement de la granulomatose de Wegener, une maladie inflammatoire rare. Si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez une granulomatose de Wegener, parlez-en à votre médecin.
- **Médicaments anti-diabétiques** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez un diabète ou prenez des médicaments pour traiter le diabète. Votre médecin pourra décider, si besoin, de diminuer le traitement antidiabétique pendant le traitement par Enbrel.

Enfants et adolescents

- **Vaccinations** : Dans la mesure du possible, les enfants doivent avoir leurs vaccinations mises à jour avant d'utiliser Enbrel. Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Enbrel. Veuillez consulter votre médecin sur ce point avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner l'enfant.

Enbrel ne doit normalement pas être utilisé chez les enfants atteints d'une polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive âgés de moins de 2 ans, ou chez les enfants atteints d'une arthrite liée à l'entésite ou d'une arthrite psoriasique âgés de moins de 12 ans, ou chez les enfants atteints d'un psoriasis âgés de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Enbrel

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou l'enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament (y compris l'anakinra, l'abatacept ou la sulfasalazine), même ceux obtenus sans ordonnance. Vous ou l'enfant ne devez pas utiliser Enbrel avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept.

Grossesse et allaitement

Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Vous devez consulter votre médecin si vous débutez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

En effet en cas d'exposition à Enbrel pendant la grossesse, votre bébé peut être exposé à un risque accru d'infection. De plus, une étude a montré une augmentation de la fréquence des malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse, en comparaison avec les mères qui n'avaient pas reçu Enbrel ou d'autres médicaments similaires (anti-TNF). Les types de malformations congénitales rapportés ne présentaient pas de profil particulier. Une autre étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse. Votre médecin vous aidera à déterminer si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques éventuels pour votre bébé.

Adressez-vous à votre médecin si vous souhaitez allaiter pendant votre traitement par Enbrel. Il est important que vous informiez les médecins de votre bébé et les autres professionnels de santé de l'utilisation d'Enbrel pendant la grossesse et l'allaitement, avant que votre bébé ne reçoive un vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation d'Enbrel ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

3. Comment utiliser Enbrel

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous avez l'impression que l'effet d'Enbrel est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie pour les patients adultes (âgés de 18 ans et plus)

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante

La dose habituelle est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin pourra déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

Psoriasis en plaques

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg peuvent être administrés deux fois par semaine jusqu'à 12 semaines, suivis par 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez prendre Enbrel et si une reprise du traitement est nécessaire selon votre réponse au traitement. Si Enbrel n'a pas d'effet sur votre maladie après 12 semaines, votre médecin pourra vous dire d'arrêter le traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose et la fréquence d'administration adaptées à l'enfant et à l'adolescent dépendront de son poids et de sa maladie. Le médecin vous fournira des instructions détaillées pour préparer et mesurer la dose adaptée à l'enfant.

Chez les patients atteints de polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive à partir de l'âge de 2 ans, ou chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite ou d'arthrite psoriasique à partir de l'âge de 12 ans, la dose usuelle est 0,4 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 25 mg), administré deux fois par semaine, ou 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), administré une fois par semaine.

Chez les patients atteints de psoriasis à partir de 6 ans, la dose usuelle recommandée est de 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), et doit être donnée une fois par semaine. Si Enbrel n'a pas d'effet sur l'état de l'enfant après 12 semaines, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre ce médicament.

Mode et voie d'administration

Enbrel est administré par une injection sous la peau (par injection sous-cutanée).

Enbrel peut être pris avec ou sans aliments ou boissons.

La poudre doit être dissoute avant usage. **Des instructions détaillées sur la façon de préparer et injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Instructions d'utilisation"**. Ne pas mélanger la solution d'Enbrel avec un autre médicament.

Pour vous aider à vous en rappeler, il peut être utile de cocher sur un calendrier le(s) jour(s) de la semaine où Enbrel doit être administré.

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû (en injectant une trop grande dose en une seule fois, ou en l'utilisant trop fréquemment), veuillez en parler à un médecin ou un pharmacien immédiatement. N'oubliez pas de prendre la seringue pré-remplie du médicament avec vous, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'injecter Enbrel

Si vous oubliez une dose d'Enbrel, vous devez l'injecter dès que possible, à moins que la prochaine dose soit programmée le jour suivant, auquel cas vous ne devez pas faire d'injection de la dose oubliée. Continuez ensuite à injecter le médicament aux jours habituels. Si vous oubliez de faire une injection jusqu'au jour où la dose suivante doit être injectée, n'administrez pas une dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser Enbrel

Vos symptômes peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Si l'un des effets indésirables suivants survient, ne pas poursuivre l'administration d'Enbrel. Veuillez en parler à votre médecin immédiatement, ou aller au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

- Troubles de la déglutition ou de la respiration
- Gonflement du visage, de la gorge, des mains ou des pieds
- Sentiment de nervosité ou d'anxiété, sensations pulsatiles ou élancements, rougeur soudaine de la peau et/ou sensation de chaleur
- Eruption cutanée sévère, démangeaisons, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui démangent souvent)

Les réactions allergiques graves sont rares. Cependant, un des symptômes ci-dessus peut indiquer une réaction allergique à Enbrel. Vous devez donc chercher une assistance médicale immédiate.

Effets indésirables graves

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, vous ou l'enfant pouvez nécessiter une assistance médicale urgente.

- Signes d'**infections graves**, tels que fièvre élevée pouvant être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations
- Signes de **troubles sanguins**, tels que saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, tels que engourdissements ou fourmillements, troubles de la vision, douleurs oculaires, ou apparition de faiblesse dans les bras ou les jambes
- Signes d'**insuffisance cardiaque ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque**, tels que fatigue ou essoufflement à l'activité, gonflement des chevilles, sensation de gonflement dans le cou ou l'abdomen, essoufflement nocturne ou toux, coloration bleuâtre des ongles ou des lèvres
- Signes de **cancers** : les cancers peuvent affecter toutes les parties du corps y compris la peau et le sang, et les signes possibles dépendent du type et de la localisation du cancer. Ces signes peuvent inclure une perte de poids, de la fièvre, un gonflement (avec ou sans douleur), une toux persistante, une présence de bosses ou d'excroissances sur la peau
- Signes de **réactions auto-immunes** (dans lesquelles les anticorps fabriqués sont dirigés contre les tissus sains du corps) tels que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormale
- Signes de lupus ou de syndrome de type lupus, tels que fluctuations du poids, éruption persistante, fièvre, douleur des articulations et des muscles, ou fatigue
- Signes d'une **inflammation des vaisseaux sanguins**, tels que douleur, fièvre, rougeur ou sensation de chaleur de la peau, ou démangeaisons.

Ce sont des effets indésirables rares ou peu fréquents, mais ce sont des affections graves (pouvant être fatales dans de rares cas). Si ces signes apparaissent, veuillez appeler votre médecin immédiatement, ou vous rendre au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous et sont listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) : Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections des voies urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymose, rougeur, démangeaison, douleur et gonflement). Elles sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement; certains patients ont présenté une réaction au site d'injection le plus récent ; et maux de tête.
- **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : réactions allergiques ; fièvre ; éruption cutanée ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'auto-anticorps).
- **Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : Infections graves (y compris pneumonies, infection des tissus cutanés profonds, infections des articulations, infection du sang et infections diverses) ; aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive ; faible nombre de globules rouges, faible nombre de globules blancs, faible nombre de neutrophiles (= un type de globule blanc) ; faible nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angioœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation); inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes ; valeurs élevées lors des tests sanguins hépatiques (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, des résultats élevés lors des tests sanguins hépatiques sont apparus fréquemment) ; crampes et douleurs abdominales, diarrhée, perte de poids ou sang dans les selles (signes de problèmes intestinaux).
- **Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé sévère de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; mélanome (un type de cancer cutané) baisse de l'ensemble des globules rouges, globules blancs et plaquettes ; troubles du système nerveux (avec une faiblesse musculaire sévère et des signes et symptômes similaires à ceux de la sclérose en plaques ou d'une inflammation des nerfs des yeux ou de la moelle épinière) ; tuberculose ; nouvelle apparition d'une insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; éruption cutanée pouvant conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; réactions lichénoïdes (éruption cutanée violette-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses) ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune ; chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence est « peu fréquent ») ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose) ; inflammation ou lésion des poumons (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence d'inflammation ou de lésion des poumons est « peu fréquent »).
- **Très rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.
- **Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles): carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; sarcome de Kaposi (un cancer rare lié à l'infection par l'herpès virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau) ; activation excessive de globules blancs associée à une inflammation (syndrome d'activation macrophagique) ; réapparition d'une hépatite B (une infection du foie) ; lésions des filtres très fins à l'intérieur des reins entraînant un mauvais fonctionnement des reins (glomérulonéphrite), aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (inflammation et faiblesse musculaires associées à une éruption cutanée).

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables et leurs fréquences observées chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux décrits ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Enbrel

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (+2°C - +8°C).
Ne pas congeler.

Avant de préparer la solution d'Enbrel, Enbrel peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période unique de 4 semaines maximum ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 4 semaines suivant le retrait du réfrigérateur. Il est recommandé de noter à quelle date Enbrel est retiré du réfrigérateur et à quelle date Enbrel doit être jeté (au maximum 4 semaines après le retrait du réfrigérateur).

L'utilisation immédiate de la solution d'Enbrel après sa préparation est recommandée. Cependant, la solution peut être utilisée jusqu'à 6 heures après sa préparation si elle a été conservée à une température ne dépassant pas 25°C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide ou qu'elle contient des particules. La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle ou brun pâle, sans amas, flocons ou particules visibles.

Tout produit non utilisé dans les 6 heures doit être éliminé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Enbrel

La substance active d'Enbrel est etanercept. Chaque flacon d'Enbrel 25 mg contient 25 mg d'etanercept.

Les autres composants sont :

Poudre : Mannitol (E421), saccharose et trométamol.

Comment se présente Enbrel et contenu de l'emballage extérieur

Enbrel 25 mg est fourni sous forme de poudre blanche pour solution injectable (poudre pour injection).
Chaque coffret contient 4 flacons unidoses, et 8 tampons alcoolisés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgique

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malte
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Irlande

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

7. Instructions d'utilisation

Cette rubrique est divisée selon les sous-rubriques suivantes :

- a. Introduction**
- b. Préparation de l'injection**
- e. Préparation de la dose d'Enbrel pour l'injection**
- d. Addition de l'eau pour préparations injectables**
- e. Aspiration de la solution d'Enbrel à partir du flacon**
- f. Choix du site d'injection**
- g. Préparation du site d'injection et injection de la solution d'Enbrel**
- h. Mise au rebut du matériel**

a. Introduction

Les instructions qui suivent vous expliquent comment préparer et injecter Enbrel. Veuillez lire ces instructions attentivement et les suivre étape par étape. Votre médecin traitant ou son assistant(e) vous expliquera les techniques pour réaliser l'injection soi-même ou pour administrer l'injection à un enfant. Ne tentez pas d'administrer une injection avant d'avoir bien compris le mode de préparation et d'injection du produit.

Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament.

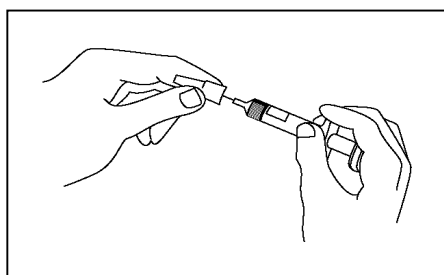
b. Préparation de l'injection

- Lavez-vous les mains soigneusement.
- Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée
- Prenez le flacon d'Enbrel du réfrigérateur et placez-le sur une surface plane
- Vous aurez aussi besoin des éléments suivants:
Une seringue stérile et une aiguille de 25 gauge x 16 mm ou équivalent
Un flacon ou une ampoule d'eau pour préparations injectables
Deux tampons alcoolisés
- Vérifiez les dates de péremption sur l'étiquette du flacon et sur l'eau pour préparations injectables. Ils ne doivent pas être utilisés au-delà du mois et de l'année indiqués

c. Préparation de la dose d'Enbrel pour l'injection

- Retirez le capuchon en plastique du flacon d'Enbrel. **Ne PAS** retirer le bouchon gris ou l'opercule en aluminium au sommet du flacon.
- A l'aide d'un nouveau tampon imbibé d'alcool, nettoyez le bouchon gris du flacon d'Enbrel. Une fois nettoyé, ne pas toucher le bouchon avec les doigts.
- Vérifiez que l'aiguille est bien sur votre seringue, si vous n'êtes pas sûr de la manière dont il faut attacher l'aiguille, demandez à votre médecin ou votre infirmière
- Retirez le protège-aiguille d'un mouvement ferme, dans l'axe de la seringue, en veillant à ne pas toucher l'aiguille avec les doigts et évitez tout contact de l'aiguille avec d'autres surfaces (voir Schéma 1). Faites attention à ne pas tordre le capuchon durant la manipulation pour ne pas endommager l'aiguille.

Schéma 1



- Vérifiez que votre seringue contient 1 ml d'eau pour préparations injectables
- Si vous n'êtes pas sûr de la manière dont il faut remplir la seringue demandez à votre médecin ou votre infirmière.
- Vérifiez que votre seringue ne contient aucune bulle d'air
Le flacon étant posé verticalement sur une surface plane, telle qu'une table, insérez l'aiguille bien droit à travers le rond central du bouchon gris du flacon (voir Schéma 2). Si l'aiguille est correctement alignée, vous devriez sentir une légère résistance, puis un "clac" tandis que l'aiguille traverse le centre du bouchon. Vous pourrez voir l'extrémité de l'aiguille au niveau de la fente du bouchon (voir Schéma 3). Si l'aiguille n'est pas correctement alignée, vous sentirez une résistance constante à mesure qu'elle traversera le bouchon et pas de "clac". Ne pas insérer l'aiguille de biais car cela pourrait la tordre et/ou empêcher que le solvant ne passe correctement dans le flacon (voir Schéma 4).

Schéma 2

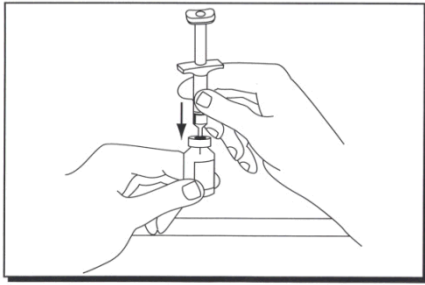


Schéma 3

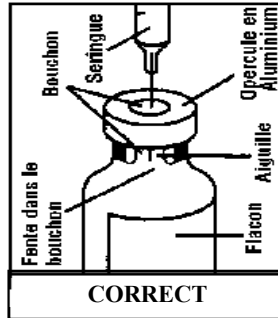
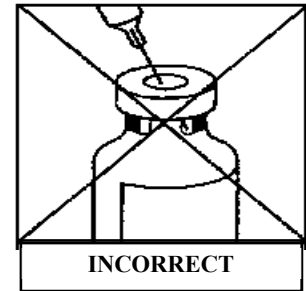


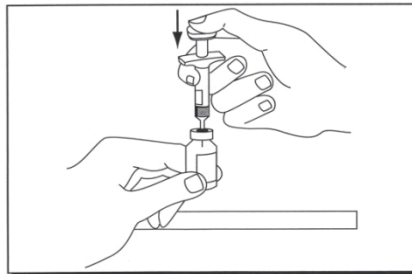
Schéma 4



d. **Addition de l'eau pour préparations injectables**

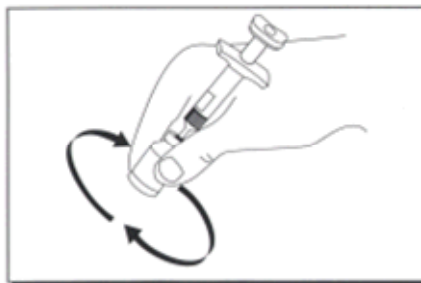
- Enfoncez **TRES LENTEMENT** le piston jusqu'à ce que toute l'eau pour préparations injectables contenue dans la seringue soit passée dans le flacon, ceci afin d'éviter la formation de mousse (grand nombre de bulles d'air) (voir Schéma 5).

Schéma 5



- Laissez la seringue en place. Faites tourner doucement le flacon pendant quelques secondes afin de dissoudre la poudre (voir Schéma 6). **Ne PAS** secouer le flacon. Attendez que la poudre soit complètement dissoute (généralement moins de 10 minutes). La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle ou brun pâle, sans amas, flocons ou particules visibles. Il se peut qu'une certaine quantité de mousse blanche reste dans le flacon - c'est normal. **Ne PAS** utiliser Enbrel si la poudre dans le flacon ne s'est pas complètement dissoute en 10 minutes. Recommencez l'opération avec un nouveau flacon d'Enbrel, de l'eau pour préparations injectables, une seringue, une aiguille et des tampons.

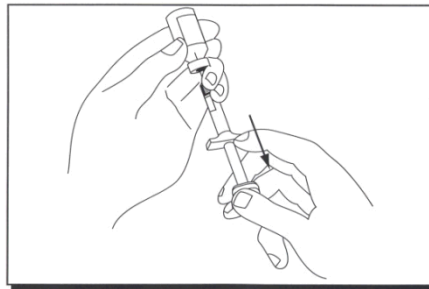
Schéma 6



e. Aspiration de la solution d'Enbrel à partir du flacon

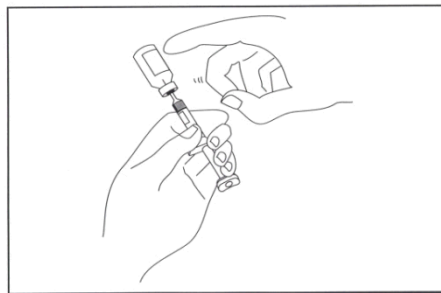
- En laissant toujours l'aiguille dans le flacon, retournez le flacon, à hauteur des yeux. Tirez lentement le piston de manière à aspirer le liquide dans la seringue (voir Schéma 7). Au fur et à mesure que le niveau du liquide baisse dans le flacon, il faudra retirer partiellement l'aiguille pour que la pointe de celle-ci reste immergée dans la solution. Pour les adultes, aspirez la totalité du volume. Pour les enfants, retirez seulement la quantité de liquide indiquée par le médecin de votre enfant.

Schéma 7



- En laissant toujours l'aiguille insérée dans le flacon, assurez-vous que la seringue ne contient pas de bulles d'air. Le cas échéant, tapotez doucement la seringue pour faire monter les bulles d'air vers le haut de la seringue, à proximité de l'aiguille (voir Schéma 8). Enfoncez lentement le piston pour chasser les bulles de la seringue vers le flacon. Lors de cette opération, si vous injectez accidentellement du liquide dans le flacon, tirez à nouveau lentement sur le piston pour aspirer le liquide dans la seringue.

Schéma 8



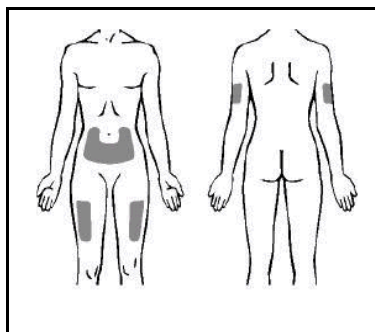
- Retirez complètement l'aiguille du flacon. Encore une fois, ne touchez pas l'aiguille avec les doigts et évitez tout contact entre l'aiguille et une autre surface.

(Remarque : Une fois ces opérations terminées, il se peut qu'une petite quantité de liquide reste dans le flacon. C'est normal).

f. Choix du site d'injection

- Les trois sites d'injections recommandés pour Enbrel sont : (1) le devant du milieu des cuisses ; (2) l'abdomen, à l'exception d'une zone d'environ 5 cm tout autour du nombril ; et (3) la zone arrière du haut des bras (voir Schéma 9). Si vous vous injectez vous-même le produit, n'utilisez pas la zone arrière du haut du bras.

Schéma 9

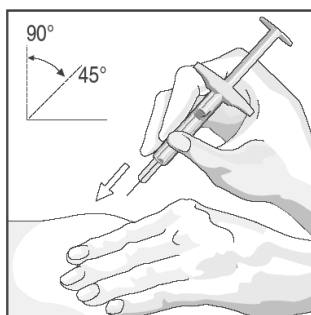


- Changez de site pour chaque nouvelle injection. Veillez à pratiquer la nouvelle injection à au moins 3 cm du site d'une injection antérieure. Ne pas injecter dans des régions où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée. Evitez les régions avec des cicatrices ou des marques (Il peut s'avérer utile de noter l'emplacement des injections antérieures).
- Si vous-même ou l'enfant avez un psoriasis, vous devez essayer de ne pas réaliser l'injection directement dans les régions où la peau est bombée, épaisse, rouge ou couverte de squames (« lésions de la peau psoriasique »).

g. Préparation du site d'injection et injection de la solution d'Enbrel

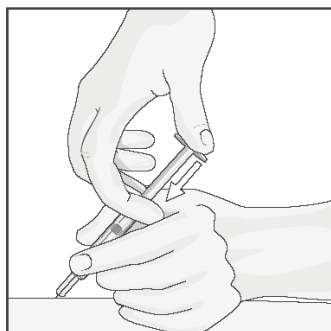
- Frottez la peau au niveau du site prévu de l'injection d'Enbrel avec un tampon alcoolisé suivant un mouvement circulaire. **Ne PAS** toucher à nouveau cette zone avant d'avoir pratiqué l'injection.
- Quand la surface de peau préparée est sèche, pincez et maintenez-la fermement d'une main. De l'autre main, tenez la seringue comme un crayon.
- D'un mouvement court et rapide, enfoncez l'aiguille jusqu'au bout dans la peau selon un angle compris entre 45° et 90° (voir Schéma 10). Avec l'expérience, vous trouverez l'angle d'injection le plus approprié pour vous ou votre enfant. Faites attention de ne pas enfoncer l'aiguille dans la peau trop lentement, ou avec trop de force.

Schéma 10



- Lorsque l'aiguille est complètement insérée dans la peau, relâchez la peau que vous tenez. De votre main libre, maintenez la seringue près de la base pour la stabiliser. Ensuite, enfoncez le piston pour injecter toute la solution à un rythme **lent**, régulier (voir Schéma 11).

Schéma 11



- Lorsque la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau en veillant à conserver le même angle que lors de son introduction.
- Pressez un tampon de coton sur le site de l'injection pendant 10 secondes. Un saignement léger peut survenir. **Ne PAS** frotter le site de l'injection. Si vous le désirez, vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un pansement.

h. Mise au rebut du matériel

- La seringue et l'aiguille ne doivent **JAMAIS** être réutilisées. Ne **jamais** remettre le protège-aiguille sur une aiguille usagée.
Éliminer la seringue et l'aiguille conformément aux instructions de votre médecin, du personnel infirmier ou du pharmacien.

Si vous avez des questions, veuillez les poser à un médecin, un membre du personnel infirmier ou un pharmacien connaissant bien Enbrel.

Notice : Information de l'utilisateur

Enbrel 25 mg poudre et solvant pour solution injectable etanercept

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une Carte Patient qui comportera des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament a été prescrit pour vous ou un enfant dont vous avez la charge. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de l'enfant dont vous avez la charge.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

Les informations de cette notice sont organisées selon les 7 rubriques suivantes :

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Enbrel
3. Comment utiliser Enbrel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Enbrel
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine de l'organisme qui provoque une inflammation. Enbrel agit en réduisant l'inflammation associée à certaines maladies.

Chez les adultes (âgés de 18 ans et plus), Enbrel peut être utilisé dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde** modérée à sévère, du **rhumatisme psoriasique**, de la **spondyloarthrite axiale** sévère, y compris de la **spondylarthrite ankylosante**, et du **psoriasis** modéré à sévère – dans chacun de ces cas, quand les autres traitements communément utilisés n'ont pas fait suffisamment d'effet ou ne vous conviennent pas.

Pour la polyarthrite rhumatoïde, Enbrel est habituellement utilisé en association avec le méthotrexate, cependant, il peut aussi être utilisé seul si le traitement par méthotrexate n'est pas approprié pour vous. Qu'il soit utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, Enbrel peut ralentir la destruction de vos articulations causée par la polyarthrite rhumatoïde et améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec des atteintes articulaires multiples, Enbrel peut améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales. Chez les patients ayant des articulations gonflées ou douloureuses de façon multiple et symétrique (mains, poignets et pieds), Enbrel peut ralentir la destruction structurale de ces articulations causée par la maladie.

Enbrel est également prescrit dans le traitement des maladies suivantes chez l'enfant et l'adolescent:

- Pour les types suivants d'arthrite juvénile idiopathique en cas de réponse inadéquate au méthotrexate ou chez ceux qui ne peuvent pas en prendre :
 - Polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et oligoarthrite extensive chez les patients à partir de l'âge de 2 ans
 - Arthrite psoriasique chez les patients à partir de l'âge de 12 ans
- Pour l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate à d'autres traitements largement utilisés ou quand ils ne peuvent pas les prendre
- Psoriasis sévère chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse inadéquate à (ou qui ne peuvent pas prendre) un traitement par photothérapie ou autres traitements systémiques.

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

N'utilisez jamais Enbrel

- si vous, ou l'enfant dont vous avez la charge, êtes allergique à l'etanercept ou à l'un des autres composants contenus dans Enbrel (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin.
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- si vous ou l'enfant avez une infection quelle qu'elle soit. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Enbrel.

- **Réactions allergiques** : si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin.
- **Latex** : l'embout en caoutchouc de la seringue est fabriqué en latex (caoutchouc naturel sec). Contactez votre médecin avant d'utiliser Enbrel si la seringue doit être manipulée par, ou si Enbrel doit être administré à, une personne présentant une hypersensibilité (allergie) connue ou potentielle au latex.
- **Infections/intervention chirurgicale** : si vous ou l'enfant développez une nouvelle infection, ou devez subir une intervention chirurgicale importante, votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel.
- **Infections/diabète** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'infections récidivantes ou si vous ou l'enfant souffrez d'un diabète ou d'autres maladies augmentant le risque d'infection.
- **Infections/surveillance** : veuillez informer votre médecin de tout voyage récent en dehors de l'Europe. Si vous ou l'enfant développez des symptômes d'infection tels qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin pourra décider de continuer à vous suivre ou à suivre l'enfant, pour détecter la présence d'éventuelles infections, après que vous ou l'enfant ayez arrêté d'utiliser Enbrel.
- **Tuberculose** : étant donné que des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter Enbrel. Ceci comprend un entretien médical approfondi, une radio des poumons et un test

tuberculinique. La réalisation de ces tests devra être reportée sur la Carte Patient. Il est très important de dire à votre médecin si vous ou l'enfant avez déjà contracté la tuberculose ou avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (tels que toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre légère) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez en informer immédiatement votre médecin.

- **Hépatite B** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez ou avez déjà eu une hépatite B. Votre médecin devra effectuer un test de dépistage d'une infection par hépatite B avant que vous ou l'enfant ne commenciez le traitement par Enbrel. Le traitement par Enbrel peut entraîner la réactivation de l'hépatite B chez les patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B. Si cela se produit, vous devez arrêter d'utiliser Enbrel.
- **Hépatite C** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une hépatite C. Votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel au cas où l'infection s'aggraverait.
- **Troubles sanguins** : consultez immédiatement votre médecin si vous ou l'enfant avez des signes ou symptômes tels que fièvre persistante, maux de gorge, ecchymoses (bleus), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence de troubles sanguins pouvant mettre la vie en danger et pouvant nécessiter un arrêt d'Enbrel.
- **Troubles du système nerveux ou de la vue** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une sclérose en plaques, une névrite optique (inflammation des nerfs des yeux) ou une myélite transverse (inflammation de la moelle épinière). Votre médecin déterminera si Enbrel est un traitement approprié.
- **Insuffisance cardiaque congestive** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, car Enbrel nécessite alors d'être utilisé avec prudence.
- **Cancer** : avant de recevoir Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous présentez ou avez présenté un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et dont l'affection dure depuis longtemps peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome. Les enfants et les adultes prenant Enbrel peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer. Certains enfants ou adolescents qui ont reçu Enbrel ou d'autres médicaments qui agissent de la même manière qu'Enbrel ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui ont parfois entraîné le décès. Certains patients recevant Enbrel ont développé des cancers cutanés. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect de votre peau ou de celle de l'enfant ou d'excroissances sur votre peau ou celle de l'enfant.
- **Varicelle** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposé à la varicelle lors de l'utilisation d'Enbrel. Votre médecin décidera si un traitement préventif de la varicelle est approprié.
- **Abus d'alcool** : Enbrel ne doit pas être utilisé pour le traitement des hépatites dues à l'abus d'alcool. Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez ou avez eu des problèmes d'abus d'alcool.
- **Granulomatose de Wegener** : Enbrel n'est pas recommandé pour le traitement de la granulomatose de Wegener, une maladie inflammatoire rare. Si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez une granulomatose de Wegener, parlez-en à votre médecin.
- **Médicaments anti-diabétiques** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez un diabète ou prenez des médicaments pour traiter le diabète. Votre médecin pourra décider, si besoin, de diminuer le traitement antidiabétique pendant le traitement par Enbrel.

Enfants et adolescents

- **Vaccinations** : Dans la mesure du possible, les enfants doivent avoir leurs vaccinations mises à jour avant d'utiliser Enbrel. Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Enbrel. Veuillez consulter votre médecin sur ce point avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner l'enfant.

Enbrel ne doit normalement pas être utilisé chez les enfants atteints d'une polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive âgés de moins de 2 ans, ou chez les enfants atteints d'une arthrite liée à l'enthésite ou d'une arthrite psoriasique âgés de moins de 12 ans, ou chez les enfants atteints d'un psoriasis âgés de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Enbrel

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou l'enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament (y compris l'anakinra, l'abatacept et la sulfasalazine), même ceux obtenus sans ordonnance. Vous ou l'enfant ne devez pas utiliser Enbrel avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept.

Grossesse et allaitement

Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Vous devez consulter votre médecin si vous débutez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

En effet en cas d'exposition à Enbrel pendant la grossesse, votre bébé peut être exposé à un risque accru d'infection. De plus, une étude a montré une augmentation de la fréquence des malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse, en comparaison avec les mères qui n'avaient pas reçu Enbrel ou d'autres médicaments similaires (anti-TNF). Les types de malformations congénitales rapportés ne présentaient pas de profil particulier. Une autre étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse. Votre médecin vous aidera à déterminer si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques éventuels pour votre bébé.

Adressez-vous à votre médecin si vous souhaitez allaiter pendant votre traitement par Enbrel. Il est important que vous informiez les médecins de votre bébé et les autres professionnels de santé de l'utilisation d'Enbrel pendant la grossesse et l'allaitement, avant que votre bébé ne reçoive un vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation d'Enbrel ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

3. Comment utiliser Enbrel

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous avez l'impression que l'effet d'Enbrel est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie pour les patients adultes (âgés de 18 ans et plus)

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante

La dose habituelle est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin pourra déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

Psoriasis en plaques

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg peuvent être administrés deux fois par semaine jusqu'à 12 semaines, suivis par 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez prendre Enbrel et si une reprise du traitement est nécessaire selon votre réponse au traitement. Si Enbrel n'a pas d'effet sur votre maladie après 12 semaines, votre médecin pourra vous dire d'arrêter le traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose et la fréquence d'administration adaptées à l'enfant et à l'adolescent dépendront de son poids et de sa maladie. Le médecin vous fournira des instructions détaillées pour préparer et mesurer la dose adaptée à l'enfant.

Chez les patients atteints de polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive à partir de l'âge de 2 ans, ou chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite ou d'arthrite psoriasique à partir de l'âge de 12 ans, la dose usuelle est 0,4 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 25 mg), administré deux fois par semaine, ou 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), administré une fois par semaine.

Chez les patients atteints de psoriasis à partir de 6 ans, la dose usuelle est de 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), et doit être donnée une fois par semaine. Si Enbrel n'a pas d'effet sur l'état de l'enfant après 12 semaines, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre ce médicament.

Mode et voie d'administration

Enbrel est administré par une injection sous la peau (par injection sous-cutanée).

Enbrel peut être pris avec ou sans aliments ou boissons.

La poudre doit être dissoute avant usage. **Des instructions détaillées sur comment préparer et injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Instructions d'utilisation "**. Ne pas mélanger la solution d'Enbrel avec un autre médicament.

Pour vous aider à vous en rappeler, il peut être utile de cocher sur un calendrier le(s) jour(s) de la semaine où Enbrel doit être administré.

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû (en injectant une trop grande dose en une seule fois, ou en l'utilisant trop fréquemment), veuillez en parler à un médecin ou un pharmacien immédiatement. N'oubliez pas de prendre la boîte du médicament avec vous, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'injecter Enbrel

Si vous oubliez une dose d'Enbrel, vous devez l'injecter dès que possible, à moins que la prochaine dose soit programmée le jour suivant, auquel cas vous ne devez pas faire d'injection de la dose oubliée. Continuez ensuite à injecter le médicament aux jours habituels. Si vous oubliez de faire une injection jusqu'au jour où la dose suivante doit être injectée, n'administrez pas une dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser Enbrel

Vos symptômes peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Si l'un des effets indésirables suivants survient, ne pas poursuivre l'administration d'Enbrel. Veuillez en parler à votre médecin immédiatement, ou aller au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

- Troubles de la déglutition ou de la respiration
- Gonflement du visage, de la gorge, des mains ou des pieds
- Sentiment de nervosité ou d'anxiété, sensations pulsatiles ou élancements, rougeur soudaine de la peau et/ou sensation de chaleur
- Eruption cutanée sévère, démangeaisons, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui démangent souvent)

Les réactions allergiques graves sont rares. Cependant, un des symptômes ci-dessus peut indiquer une réaction allergique à Enbrel. Vous devez donc chercher une assistance médicale immédiate.

Effets indésirables graves

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, vous ou l'enfant pouvez nécessiter une assistance médicale urgente.

- Signes d'**infections graves**, tels que fièvre élevée pouvant être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations
- Signes de **troubles sanguins**, tels que saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, tels que engourdissements ou fourmillements, troubles de la vision, douleurs oculaires, ou apparition de faiblesse dans les bras ou les jambes
- Signes d'**insuffisance cardiaque ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque**, tels que fatigue ou essoufflement à l'activité, gonflement des chevilles, sensation de gonflement dans le cou ou l'abdomen, essoufflement nocturne ou toux, coloration bleuâtre des ongles ou des lèvres
- Signes de **cancers** : les cancers peuvent affecter toutes les parties du corps y compris la peau et le sang, et les signes possibles dépendent du type et de la localisation du cancer. Ces signes peuvent inclure une perte de poids, de la fièvre, un gonflement (avec ou sans douleur), une toux persistante, une présence de bosses ou d'excroissances sur la peau
- Signes de **réactions auto-immunes** (dans lesquelles les anticorps fabriqués sont dirigés contre les tissus sains du corps) tels que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormale
- Signes de lupus ou de syndrome de type lupus, tels que fluctuations du poids, éruption persistante, fièvre, douleur des articulations et des muscles, ou fatigue
- Signes d'une **inflammation des vaisseaux sanguins**, tels que douleur, fièvre, rougeur ou sensation de chaleur de la peau, ou démangeaisons.

Ce sont des effets indésirables rares ou peu fréquents, mais ce sont des affections graves (pouvant être fatales dans de rares cas). Si ces signes apparaissent, veuillez appeler votre médecin immédiatement, ou vous rendre au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous et sont listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) : Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections des voies urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses (bleus), rougeur, démangeaisons, douleur et gonflement). Elles sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement; certains patients ont présenté une réaction au site d'injection le plus récent; et maux de tête.
- **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : réactions allergiques ; fièvre ; éruption cutanée ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'auto-anticorps).
- **Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : Infections graves (y compris pneumonies, infection des tissus cutanés profonds, infections des articulations, infection du sang et infections diverses) ; aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive ; faible nombre de globules rouges, faible nombre de globules blancs, faible nombre de neutrophiles (= un type de globule blanc) ; faible nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angioœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation); inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes ; valeurs élevées lors des tests sanguins hépatiques (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, des résultats élevés lors des tests sanguins hépatiques sont apparus fréquemment) ; crampes et douleurs abdominales, diarrhée, perte de poids ou sang dans les selles (signes de problèmes intestinaux).
- **Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé sévère de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; mélanome (un type de cancer cutané) ; baisse de l'ensemble des globules rouges, globules blancs et plaquettes ; troubles du système nerveux (avec une faiblesse musculaire sévère et des signes et symptômes similaires à ceux de la sclérose en plaques ou d'une inflammation des nerfs des yeux ou de la moelle épinière) ; tuberculose ; nouvelle apparition d'une insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; éruption cutanée pouvant conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; réactions lichénoïdes (éruption cutanée violette-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses) ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune ; chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence est « peu fréquent ») ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose) ; inflammation ou lésion des poumons (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence d'inflammation ou de lésion des poumons est « peu fréquent »).
- **Très rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.
- **Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles): carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; sarcome de Kaposi (un cancer rare lié à l'infection par l'herpès virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau) ; activation excessive de globules blancs associée à une inflammation (syndrome d'activation macrophagique) ; réapparition d'une hépatite B (une infection du foie) ; lésions des filtres très fins à l'intérieur des reins entraînant un mauvais fonctionnement des reins (glomérulonéphrite), aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (inflammation et faiblesse musculaires associées à une éruption cutanée).

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables et leurs fréquences observées chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux décrits ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Enbrel

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (+ 2°C - + 8°C).
Ne pas congeler.

Avant de préparer la solution d'Enbrel, Enbrel peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période unique de 4 semaines maximum ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 4 semaines suivant le retrait du réfrigérateur. Il est recommandé de noter à quelle date Enbrel est retiré du réfrigérateur et à quelle date Enbrel doit être jeté (au maximum 4 semaines après le retrait du réfrigérateur).

L'utilisation immédiate de la solution d'Enbrel après sa préparation est recommandée. Cependant, la solution peut être utilisée jusqu'à 6 heures après sa préparation si elle a été conservée à une température ne dépassant pas 25°C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide ou qu'elle contient des particules. La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle ou brun pâle, sans amas, flocons ou particules visibles.

Tout produit non utilisé dans les 6 heures doit être éliminé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Enbrel

La substance active d'Enbrel est etanercept. Chaque flacon d'Enbrel 25 mg contient 25 mg d'etanercept.

Les autres composants sont :

Poudre : Mannitol (E421), saccharose et trométamol.

Solvant : eau pour préparations injectables.

Comment se présente Enbrel et contenu de l'emballage extérieur

Enbrel 25 mg est fourni sous forme de poudre blanche et de solvant pour solution injectable (poudre pour injection). Chaque coffret contient 4, 8 ou 24 flacons unidoses, 4, 8 ou 24 seringues d'eau pour préparations injectables, 4, 8 ou 24 aiguilles, 4, 8 ou 24 adaptateurs pour flacon et 8, 16 ou 48 tampons alcoolisés. Toutes les tailles de boîte peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgique

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malte
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Irlande
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

7. Instructions d'utilisation

Cette rubrique est divisée selon les sous-rubriques suivantes :

- a. Introduction**
- b. Préparation de l'injection**
- c. Préparation de la dose d'Enbrel pour l'injection**
- d. Addition du solvant**
- e. Aspiration de la solution d'Enbrel à partir du flacon**
- f. Mise en place de l'aiguille sur la seringue**
- g. Choix du site d'injection**
- h. Préparation du site d'injection et injection de la solution d'Enbrel**
- i. Mise au rebut du matériel**

a. Introduction

Les instructions qui suivent vous expliquent comment préparer et injecter Enbrel. Veuillez lire ces instructions attentivement et les suivre étape par étape. Votre médecin traitant ou son assistant(e) vous expliquera les techniques pour réaliser l'injection soi-même ou pour administrer l'injection à un

enfant. Ne tentez pas d'administrer une injection avant d'avoir bien compris le mode de préparation et d'injection du produit.

Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament.

b. Préparation de l'injection

- Lavez-vous les mains soigneusement.
- Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée.
- Le coffret de traitement doit contenir les éléments énumérés ci-dessous. (Dans le cas contraire, n'utilisez pas le coffret et contactez votre pharmacien). Utilisez uniquement les éléments cités. **Ne PAS** utiliser d'autre seringue.

1 Flacon d'Enbrel

1 Seringue pré-remplie contenant un solvant limpide et incolore (eau pour préparations injectables)

1 Aiguille

1 Adaptateur pour flacon

2 Tampons imbibés d'alcool

- Vérifiez les dates de péremption sur l'étiquette du flacon et sur l'étiquette de la seringue. Ils ne doivent pas être utilisés au-delà du mois et de l'année indiqués.

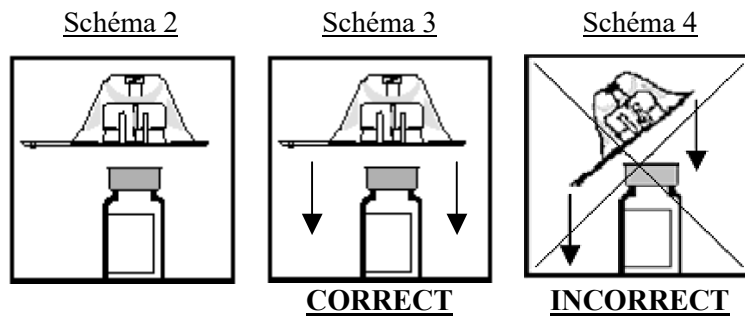
c. Préparation de la dose d'Enbrel pour l'injection

- Sortez les différents éléments du coffret.
- Retirez le capuchon en plastique du flacon d'Enbrel (voir Schéma 1). **Ne PAS** retirer le bouchon gris ou l'opercule en aluminium au sommet du flacon.

Schéma 1

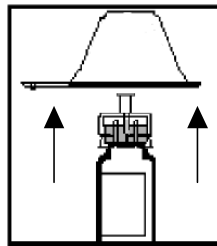


- A l'aide d'un nouveau tampon imbibé d'alcool, nettoyez le bouchon gris du flacon d'Enbrel. Une fois nettoyé, ne touchez pas le bouchon avec les doigts et veillez à ce qu'il n'entre pas en contact avec d'autres surfaces.
- Posez le flacon verticalement sur une surface plane et propre.
- Retirez le papier protecteur de l'emballage de l'adaptateur pour flacon.
- Placez l'adaptateur pour flacon, toujours dans son emballage plastique, sur le haut du flacon d'Enbrel, de telle manière que la pointe de l'adaptateur pour flacon soit centrée à l'intérieur du cercle dessiné sur le haut du bouchon du flacon (voir Schéma 2).
- D'une main, tenez fermement le flacon sur la surface plane. De l'autre main, **POUSSEZ BIEN VERTICALEMENT ET FERMEMENT** l'étui de l'adaptateur vers le bas jusqu'à ce que vous sentiez que la pointe de l'adaptateur a pénétré dans le bouchon du flacon et que vous **SENTIEZ ET ENTENDIEZ LE BORD DE L'ADAPTATEUR SE BLOQUER A SA PLACE** (voir Schéma 3). **Ne PAS** pousser l'adaptateur en formant un angle (voir Schéma 4). Il est important que la pointe de l'adaptateur pour flacon pénètre complètement dans le bouchon du flacon.



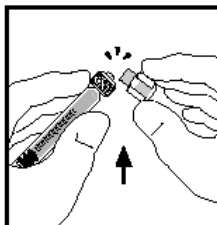
- Pendant que vous tenez le flacon d'une main, retirez l'emballage plastique de l'adaptateur pour flacon (voir Schéma 5).

Schéma 5



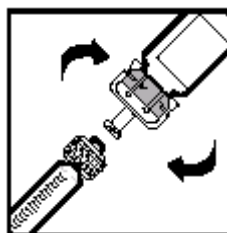
- Retirez l'embout protecteur à l'extrémité de la seringue en cassant l'embout blanc au niveau des perforations. Pour cela, tenez le col de l'embout blanc tout en saisissant le bout du capuchon blanc avec l'autre main et en le pliant vers le bas puis vers le haut jusqu'à ce qu'il se casse (voir Schéma 6). **Ne PAS enlever le col blanc qui reste sur la seringue.**

Schéma 6



- N'utilisez pas la seringue si l'embout a déjà été cassé. Utilisez alors un autre coffret.
- Tenir le corps en verre de la seringue (pas le col blanc) dans une main, et l'adaptateur pour flacon (pas le flacon) dans l'autre, fixez la seringue à l'adaptateur pour flacon en insérant son extrémité dans l'ouverture de l'adaptateur et tournez dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit complètement vissée (voir Schéma 7).

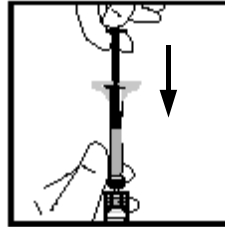
Schéma 7



d. Addition du solvant

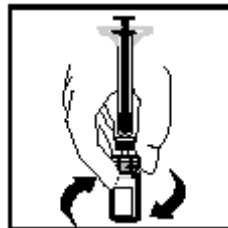
- En maintenant le flacon à la verticale sur la surface plane, enfoncez TRES LENTEMENT le piston jusqu'à ce que tout le solvant contenu dans la seringue soit passé dans le flacon, ceci afin d'éviter la formation de mousse (grand nombre de bulles d'air) (voir Schéma 8).
- Une fois que le solvant est ajouté à Enbrel, le piston peut remonter par lui-même. Cela est dû à la pression de l'air et n'est pas une anomalie.

Schéma 8



- Avec la seringue encore attachée, faites tourner doucement le flacon pendant quelques secondes afin de dissoudre la poudre (voir Schéma 9). **Ne PAS** secouer le flacon. Attendez que la poudre soit complètement dissoute (généralement moins de 10 minutes). La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle ou brun pâle, sans amas, flocons ou particules visibles. Il se peut qu'une certaine quantité de mousse blanche reste dans le flacon - c'est normal. **Ne PAS** utiliser Enbrel si la poudre dans le flacon ne s'est pas complètement dissoute en 10 minutes. Recommencez l'opération avec un autre coffret de traitement.

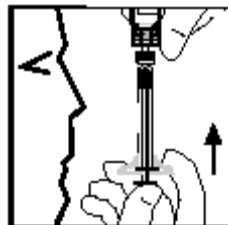
Schéma 9



e. Aspiration de la solution d'Enbrel à partir du flacon

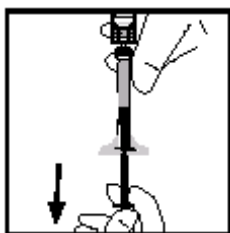
- En laissant toujours la seringue attachée au flacon et à l'adaptateur du flacon, retournez le flacon, à hauteur des yeux. Poussez le piston sur toute la longueur de la seringue (voir Schéma 10).

Schéma 10



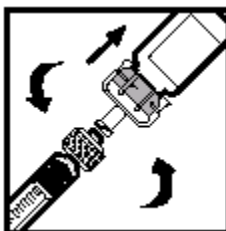
- Puis, tirez lentement le piston de manière à aspirer le liquide dans la seringue (voir Schéma 11). Pour les adultes, aspirez la totalité du volume. Pour les enfants, retirez seulement la quantité de liquide indiquée par le médecin de votre enfant. Après avoir aspiré la solution d'Enbrel dans la seringue, il peut y avoir de l'air dans la seringue. Cela n'est pas un problème car l'air sera retiré lors d'une étape ultérieure.

Schéma 11



- Avec le flacon maintenu à l'envers, dévissez la seringue de l'adaptateur pour flacon en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (voir Schéma 12).

Schéma 12



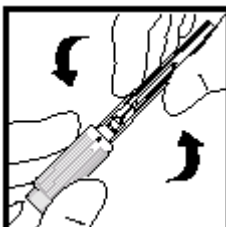
- Placez la seringue remplie sur la surface plane et propre. S'assurer que l'extrémité ne touche rien. Faites attention à ne pas pousser sur le piston.

(Remarque : une fois ces opérations terminées, il se peut qu'une petite quantité de liquide reste dans le flacon. C'est normal.)

f. Mise en place de l'aiguille sur la seringue

- L'aiguille a été mise dans un emballage plastique pour la conserver stérile.
- Pour ouvrir l'étui en plastique, tenez d'une main l'extrémité courte et large. Placez l'autre main sur la partie longue de l'étui.
- Pour libérer l'aiguille, pliez vers le bas puis vers le haut l'extrémité la plus grande jusqu'à ce que l'étui casse (voir Schéma 13).

Schéma 13



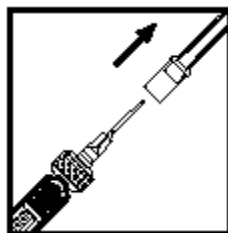
- Une fois l'étui cassé, retirez l'extrémité courte et large de l'étui en plastique.
- L'aiguille doit rester dans la partie longue de l'emballage.
- En tenant l'aiguille et l'étui dans une main, prenez la seringue et insérez l'extrémité de celle-ci dans l'ouverture de l'aiguille.
- Attachez la seringue à l'aiguille en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit complètement vissée (voir Schéma 14).

Schéma 14



- Retirez le protège-aiguille d'un mouvement ferme, dans l'axe de la seringue, en veillant à ne pas toucher l'aiguille avec les doigts et évitez tout contact de l'aiguille avec d'autres surfaces (voir Schéma 15). Faites attention à ne pas tordre le capuchon durant la manipulation pour ne pas endommager l'aiguille.

Schéma 15



- En tenant la seringue à la verticale, aiguille vers le haut, retirez les bulles d'air en poussant lentement sur le piston jusqu'à ce que l'air soit évacué (voir Schéma 16).

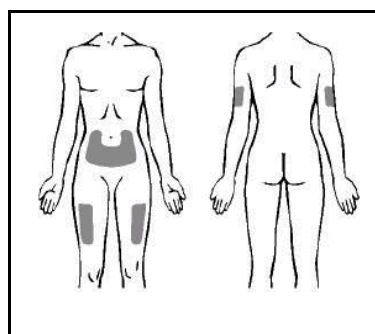
Schéma 16



g. Choix du site d'injection

- Les trois sites d'injections recommandés pour Enbrel sont : (1) le devant du milieu des cuisses ; (2) l'abdomen, à l'exception d'une zone d'environ 5 cm tout autour du nombril ; et (3) la zone arrière du haut des bras (voir Schéma 17). Si vous vous injectez vous-même le produit, n'utilisez pas la zone arrière du haut du bras.

Schéma 17

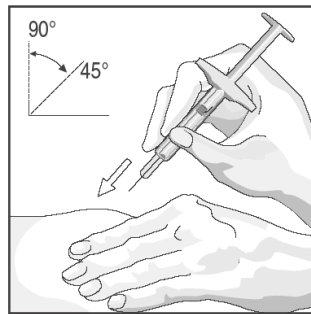


- Changez de site pour chaque nouvelle injection. Veillez à pratiquer la nouvelle injection à au moins 3 cm du site d'une injection antérieure. **Ne PAS** injecter dans des régions où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée. Evitez les régions avec des cicatrices ou des marques (Il peut s'avérer utile de noter l'emplacement des injections antérieures).
- Si vous-même ou l'enfant avez un psoriasis, vous devez essayer de ne pas réaliser l'injection directement dans les régions où la peau est bombée, épaisse, rouge ou couverte de squames (« lésions de la peau psoriasique »).

h. Préparation du site d'injection et injection de la solution d'Enbrel

- Frottez la peau au niveau du site prévu de l'injection d'Enbrel avec un tampon alcoolisé suivant un mouvement circulaire. **Ne PAS** toucher à nouveau cette zone avant d'avoir pratiqué l'injection.
- Quand la surface de peau préparée est sèche, pincez et maintenez-la fermement d'une main. De l'autre main, tenez la seringue comme un crayon.
- D'un mouvement court et rapide, enfoncez l'aiguille jusqu'au bout dans la peau selon un angle compris entre 45° et 90° (voir Schéma 18). Avec l'expérience, vous trouverez l'angle d'injection le plus approprié pour vous ou votre enfant. Faites attention de ne pas enfoncer l'aiguille dans la peau trop lentement, ou avec trop de force.

Schéma 18



- Lorsque l'aiguille est complètement insérée dans la peau, relâchez la peau que vous tenez. De votre main libre, maintenez la seringue près de la base pour la stabiliser. Ensuite, enfoncez le piston pour injecter toute la solution à un rythme **lent**, régulier (voir Schéma 19).

Schéma 19



- Lorsque la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau en veillant à conserver le même angle que lors de son introduction.
- Pressez un tampon de coton sur le site de l'injection pendant 10 secondes. Un saignement léger peut survenir. **Ne PAS** frotter le site de l'injection. Si vous le désirez, vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un pansement.

i. Mise au rebut du matériel

- La seringue et les aiguilles ne doivent **JAMAIS** être réutilisées. Éliminer la seringue et les aiguilles conformément aux instructions de votre médecin, du personnel infirmier ou du pharmacien.

Si vous avez des questions, veuillez les poser à un médecin, un membre du personnel infirmier ou un pharmacien connaissant bien Enbrel.

Notice : Information de l'utilisateur

Enbrel 25 mg solution injectable en seringue pré-remplie Enbrel 50 mg solution injectable en seringue pré-remplie etanercept

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une Carte Patient qui comportera des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament a été prescrit pour vous ou un enfant dont vous avez la charge. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de l'enfant dont vous avez la charge.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

Les informations de cette notice sont organisées selon les 7 rubriques suivantes :

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Enbrel
3. Comment utiliser Enbrel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Enbrel
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine de l'organisme qui provoque une inflammation. Enbrel agit en réduisant l'inflammation associée à certaines maladies.

Chez les adultes (âgés de 18 ans et plus), Enbrel peut être utilisé dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde** modérée à sévère, du **rhumatisme psoriasique**, de la **spondyloarthrite axiale** sévère, y compris de la **spondylarthrite ankylosante**, et du **psoriasis** modéré à sévère – dans chacun de ces cas, quand les autres traitements communément utilisés n'ont pas fait suffisamment d'effet ou ne vous conviennent pas.

Pour la polyarthrite rhumatoïde, Enbrel est habituellement utilisé en association avec le méthotrexate, cependant, il peut aussi être utilisé seul si le traitement par méthotrexate n'est pas approprié pour vous. Qu'il soit utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, Enbrel peut ralentir la destruction de vos articulations causée par la polyarthrite rhumatoïde et améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec des atteintes articulaires multiples, Enbrel peut améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales. Chez les patients ayant des articulations gonflées ou douloureuses de façon multiple et symétrique (mains, poignets et pieds), Enbrel peut ralentir la destruction structurale de ces articulations causée par la maladie.

Enbrel est également prescrit dans le traitement des maladies suivantes chez l'enfant et l'adolescent:

- Pour les types suivants d'arthrite juvénile idiopathique en cas de réponse inadéquate au méthotrexate ou chez ceux qui ne peuvent pas en prendre :
 - Polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et oligoarthrite extensive chez les patients à partir de l'âge de 2 ans
 - Arthrite psoriasique chez les patients à partir de l'âge de 12 ans
- Pour l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate à d'autres traitements largement utilisés ou quand ils ne peuvent pas les prendre
- Psoriasis sévère chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse inadéquate à (ou qui ne peuvent pas prendre) un traitement par photothérapie ou autres traitements systémiques.

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

N'utilisez jamais Enbrel

- si vous ou l'enfant dont vous avez la charge êtes allergique à l'etanercept ou à l'un des autres composants contenus dans Enbrel (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin.
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- si vous ou l'enfant avez une infection quelle qu'elle soit. En cas de doute parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Enbrel.

- **Réactions allergiques** : si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin.
- **Infections/intervention chirurgicale** : si vous ou l'enfant développez une nouvelle infection, ou devez subir une intervention chirurgicale importante, votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel.
- **Infections/diabète** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'infections récurrentes ou si vous ou l'enfant souffrez d'un diabète ou d'autres maladies augmentant le risque d'infection.
- **Infections/surveillance** : veuillez informer votre médecin de tout voyage récent en dehors de l'Europe. Si vous ou l'enfant développez des symptômes d'infection tels qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin pourra décider de continuer à vous suivre ou à suivre l'enfant, pour détecter la présence d'éventuelles infections, après que vous ou l'enfant ayez arrêté d'utiliser Enbrel.
- **Tuberculose** : étant donné que des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter Enbrel. Ceci comprend un entretien médical approfondi, une radio des poumons et un test tuberculique. La réalisation de ces tests devra être reportée sur la Carte Patient. Il est très important de dire à votre médecin si vous ou l'enfant avez déjà contracté la tuberculose ou avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose

(tels que toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre légère) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez en informer immédiatement votre médecin.

- **Hépatite B** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez ou avez déjà eu une hépatite B. Votre médecin devra effectuer un test de dépistage d'une infection par hépatite B avant que vous ou l'enfant ne commenciez le traitement par Enbrel. Le traitement par Enbrel peut entraîner la réactivation de l'hépatite B chez les patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B. Si cela se produit, vous devez arrêter d'utiliser Enbrel.
- **Hépatite C** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une hépatite C. Votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel au cas où l'infection s'aggraverait.
- **Troubles sanguins** : consultez immédiatement votre médecin si vous ou l'enfant avez des signes ou symptômes tels que fièvre persistante, maux de gorge, ecchymoses (bleus), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence de troubles sanguins pouvant mettre la vie en danger et pouvant nécessiter un arrêt d'Enbrel.
- **Troubles du système nerveux ou de la vue** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une sclérose en plaques, une névrite optique (inflammation des nerfs des yeux) ou une myélite transverse (inflammation de la moelle épinière). Votre médecin déterminera si Enbrel est un traitement approprié.
- **Insuffisance cardiaque congestive** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, car Enbrel nécessite alors d'être utilisé avec prudence.
- **Cancer** : avant de recevoir Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous présentez ou avez présenté un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et dont l'affection dure depuis longtemps peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome. Les enfants et les adultes prenant Enbrel peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer. Certains enfants ou adolescents qui ont reçu Enbrel ou d'autres médicaments qui agissent de la même manière qu'Enbrel ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui ont parfois entraîné le décès. Certains patients recevant Enbrel ont développé des cancers cutanés. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect de votre peau ou de celle de l'enfant ou d'excroissances sur votre peau ou celle de l'enfant.
- **Varicelle** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposé à la varicelle lors de l'utilisation d'Enbrel. Votre médecin décidera si un traitement préventif de la varicelle est approprié.
- **Latex** : Le protège-aiguille est fabriqué en latex (caoutchouc naturel sec). Contactez votre médecin avant d'utiliser Enbrel si le protège-aiguille doit être manipulé par, ou si Enbrel doit être administré à, une personne présentant une hypersensibilité (allergie) connue ou potentielle au latex.
- **Abus d'alcool** : Enbrel ne doit pas être utilisé pour le traitement des hépatites dues à l'abus d'alcool. Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez ou avez eu des problèmes d'abus d'alcool.
- **Granulomatose de Wegener** : Enbrel n'est pas recommandé pour le traitement de la granulomatose de Wegener, une maladie inflammatoire rare. Si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez une granulomatose de Wegener, parlez-en à votre médecin.
- **Médicaments anti-diabétiques** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez un diabète ou prenez des médicaments pour traiter le diabète. Votre médecin pourra décider, si besoin, de diminuer le traitement antidiabétique pendant le traitement par Enbrel.

Enfants et adolescents

- **Vaccinations** : Dans la mesure du possible, les enfants doivent avoir leurs vaccinations mises à jour avant d'utiliser Enbrel. Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Enbrel. Veuillez consulter votre médecin sur ce point avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner l'enfant.

Enbrel ne doit normalement pas être utilisé chez les enfants atteints d'une polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive âgés de moins de 2 ans, ou chez les enfants atteints d'une arthrite liée à l'enthésite ou d'une arthrite psoriasique âgés de moins de 12 ans, ou chez les enfants atteints d'un psoriasis âgés de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Enbrel

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou l'enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament (y compris l'anakinra, l'abatacept ou la sulfasalazine) même ceux obtenus sans ordonnance. Vous ou l'enfant ne devez pas utiliser Enbrel avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept.

Grossesse et allaitement

Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Vous devez consulter votre médecin si vous débutez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

En effet en cas d'exposition à Enbrel pendant la grossesse, votre bébé peut être exposé à un risque accru d'infection. De plus, une étude a montré une augmentation de la fréquence des malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse, en comparaison avec les mères qui n'avaient pas reçu Enbrel ou d'autres médicaments similaires (anti-TNF). Les types de malformations congénitales rapportés ne présentaient pas de profil particulier. Une autre étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse. Votre médecin vous aidera à déterminer si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques éventuels pour votre bébé.

Adressez-vous à votre médecin si vous souhaitez allaiter pendant votre traitement par Enbrel. Il est important que vous informiez les médecins de votre bébé et les autres professionnels de santé de l'utilisation d'Enbrel pendant la grossesse et l'allaitement, avant que votre bébé ne reçoive un vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation d'Enbrel ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Enbrel contient du sodium

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

3. Comment utiliser Enbrel

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous avez l'impression que l'effet d'Enbrel est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La seringue pré-remplie est disponible en dosages de 25 mg et de 50 mg.

Posologie pour les patients adultes (âgés de 18 ans et plus)

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante

La dose habituelle est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine

en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin pourra déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

Psoriasis en plaques

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg peuvent être administrés deux fois par semaine jusqu'à 12 semaines, suivis par 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez prendre Enbrel et si une reprise du traitement est nécessaire selon votre réponse au traitement. Si Enbrel n'a pas d'effet sur votre maladie après 12 semaines, votre médecin pourra vous dire d'arrêter le traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose et la fréquence d'administration adaptées à l'enfant et à l'adolescent dépendront de son poids et de sa maladie. Votre médecin déterminera la dose adaptée à l'enfant et prescrira le dosage approprié d'Enbrel (10 mg, 25 mg ou 50 mg).

Chez les patients atteints de polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive à partir de l'âge de 2 ans, ou chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite ou d'arthrite psoriasique à partir de l'âge de 12 ans, la dose usuelle est 0,4 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 25 mg), administré deux fois par semaine, ou 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), administré une fois par semaine.

Chez les patients atteints de psoriasis à partir de 6 ans, la dose usuelle est de 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), et doit être donnée une fois par semaine. Si Enbrel n'a pas d'effet sur l'état de l'enfant après 12 semaines, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre ce médicament.

Le médecin vous donnera des instructions détaillées pour la préparation et la mesure de la bonne dose.

Mode et voie d'administration

Enbrel est administré par une injection sous la peau (par injection sous-cutanée).

Enbrel peut être pris avec ou sans aliments ou boissons.

Des instructions détaillées sur comment injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Instructions d'utilisation". Ne pas mélanger la solution d'Enbrel avec un autre médicament.

Pour vous aider à vous en rappeler, il peut être utile de cocher sur un calendrier le(s) jour(s) de la semaine où Enbrel doit être administré.

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû (en injectant une trop grande dose en une seule fois, ou en l'utilisant trop fréquemment), veuillez en parler à un médecin ou un pharmacien immédiatement. N'oubliez pas de prendre la boîte du médicament avec vous, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'injecter Enbrel

Si vous oubliez une dose d'Enbrel, vous devez l'injecter dès que possible, à moins que la prochaine dose soit programmée le jour suivant, auquel cas vous ne devez pas faire d'injection de la dose oubliée. Continuez ensuite à injecter le médicament aux jours habituels. Si vous oubliez de faire une injection jusqu'au jour où la dose suivante doit être injectée, n'administrez pas une dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser Enbrel

Vos symptômes peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Si l'un des effets indésirables suivants survient, ne pas poursuivre l'administration d'Enbrel. Veuillez en parler à votre médecin immédiatement, ou aller au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

- Troubles de la déglutition ou de la respiration
- Gonflement du visage, de la gorge, des mains ou des pieds
- Sentiment de nervosité ou d'anxiété, sensations pulsatiles ou élancements, rougeur soudaine de la peau et/ou sensation de chaleur
- Eruption cutanée sévère, démangeaisons, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui démangent souvent)

Les réactions allergiques graves sont rares. Cependant, un des symptômes ci-dessus peut indiquer une réaction allergique à Enbrel. Vous devez donc chercher une assistance médicale immédiate.

Effets indésirables graves

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, vous ou l'enfant pouvez nécessiter une assistance médicale urgente.

- Signes d'**infections graves**, tels que fièvre élevée pouvant être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations
- Signes de **troubles sanguins**, tels que saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, tels que engourdissements ou fourmillements, troubles de la vision, douleurs oculaires, ou apparition de faiblesse dans les bras ou les jambes
- Signes d'**insuffisance cardiaque ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque**, tels que fatigue ou essoufflement à l'activité, gonflement des chevilles, sensation de gonflement dans le cou ou l'abdomen, essoufflement nocturne ou toux, coloration bleuâtre des ongles ou des lèvres
- Signes de **cancers** : les cancers peuvent affecter toutes les parties du corps y compris la peau et le sang, et les signes possibles dépendent du type et de la localisation du cancer. Ces signes peuvent inclure une perte de poids, de la fièvre, un gonflement (avec ou sans douleur), une toux persistante, une présence de bosses ou d'excroissances sur la peau
- Signes de **réactions auto-immunes** (dans lesquelles les anticorps fabriqués sont dirigés contre les tissus sains du corps) tels que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormale
- Signes de lupus ou de syndrome de type lupus, tels que fluctuations du poids, éruption persistante, fièvre, douleur des articulations et des muscles, ou fatigue
- Signes d'une **inflammation des vaisseaux sanguins**, tels que douleur, fièvre, rougeur ou sensation de chaleur de la peau, ou démangeaisons.

Ce sont des effets indésirables rares ou peu fréquents, mais ce sont des affections graves (pouvant être fatales dans de rares cas). Si ces signes apparaissent, veuillez appeler votre médecin immédiatement, ou vous rendre au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous et sont listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) : Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections des voies urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses (bleus), rougeur, démangeaisons, douleur et gonflement). Elles sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement; certains patients ont présenté une réaction au site d'injection le plus récent; et maux de tête.
- **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10): réactions allergiques ; fièvre ; éruption cutanée ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'auto-anticorps).
- **Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100): Infections graves (y compris pneumonies, infection des tissus cutanés profonds, infections des articulations, infection du sang et infections diverses) ; aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive ; faible nombre de globules rouges, faible nombre de globules blancs, faible nombre de neutrophiles (= un type de globule blanc) ; faible nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angioœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation) ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes ; valeurs élevées lors des tests sanguins hépatiques (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, des résultats élevés lors des tests sanguins hépatiques sont apparus fréquemment) ; crampes et douleurs abdominales, diarrhée, perte de poids ou sang dans les selles (signes de problèmes intestinaux).
- **Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé sévère de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; mélanome (un type de cancer cutané) ; baisse de l'ensemble des globules rouges, globules blancs et plaquettes ; troubles du système nerveux (avec une faiblesse musculaire sévère et des signes et symptômes similaires à ceux de la sclérose en plaques ou d'une inflammation des nerfs des yeux ou de la moelle épinière) ; tuberculose ; nouvelle apparition d'une insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; éruption cutanée pouvant conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; réactions lichénoïdes (éruption cutanée violette-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses) ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune ; chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence est « peu fréquent ») ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose) ; inflammation ou lésion des poumons (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence d'inflammation ou de lésion des poumons est « peu fréquent »).
- **Très rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000): Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.
- **Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles): carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; sarcome de Kaposi (un cancer rare lié à l'infection par l'herpès virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau) ; activation excessive de globules blancs associée à une inflammation (syndrome d'activation macrophagique) ; réapparition d'une hépatite B (une infection du foie), aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (inflammation et faiblesse musculaires associées à une éruption cutanée).

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables et leurs fréquences observées chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux décrits ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Enbrel

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la seringue pré-remplie après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (+ 2°C - + 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver les seringues pré-remplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après avoir pris une seringue du réfrigérateur, **attendez environ 15-30 minutes afin que la solution d'Enbrel atteigne la température ambiante**. Ne pas chauffer d'une quelconque façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Enbrel peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période unique de 4 semaines maximum ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 4 semaines suivant le retrait du réfrigérateur. Il est recommandé de noter à quelle date Enbrel est retiré du réfrigérateur et à quelle date Enbrel doit être jeté (au maximum 4 semaines après le retrait du réfrigérateur).

Examinez la solution contenue dans la seringue. Elle doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle, et peut contenir des petites particules de protéines blanches ou presque transparentes. Cet aspect est normal pour Enbrel. N'utilisez pas la solution si elle est de couleur anormale, trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes. Si l'aspect de la solution vous préoccupe, contactez votre pharmacien pour obtenir de l'aide.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Enbrel

Enbrel 25 mg solution injectable en seringue pré-remplie

La substance active d'Enbrel est etanercept. Chaque seringue pré-remplie contient 0,5 ml de solution, soit 25 mg d'etanercept.

Enbrel 50 mg solution injectable en seringue pré-remplie

La substance active d'Enbrel est l'etanercept. Chaque seringue pré-remplie contient 1,0 ml de solution, soit 50 mg d'etanercept.

Les autres composants sont :

Saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Enbrel et contenu de l'emballage extérieur

Enbrel 25 mg solution injectable en seringue pré-remplie

Enbrel est fourni sous forme de seringue pré-remplie contenant une solution injectable limpide, incolore à jaune pâle ou brun pâle (solution pour injection). Chaque coffret contient 4, 8, 12 ou 24 seringues pré-remplies et 4, 8, 12 ou 24 tampons alcoolisés. Toutes les tailles de boîte peuvent ne pas être commercialisées.

Enbrel 50 mg solution injectable en seringue pré-remplie

Enbrel est fourni sous forme de seringue pré-remplie contenant une solution injectable transparente, incolore à jaune pâle ou brun pâle (solution pour injection). Chaque coffret contient 2, 4 ou 12 seringues pré-remplies et 2, 4 ou 12 tampons alcoolisés. Toutes les tailles de boîte peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amans
Belgique

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Irlande

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malte

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

7. Instructions d'utilisation

Cette rubrique est divisée selon les sous-rubriques suivantes :

Introduction

Etape 1 : Préparation de l'injection

Etape 2 : Choix du site d'injection

Etape 3 : Injection de la solution d'Enbrel

Etape 4 : Mise au rebut du matériel

Introduction

Les instructions qui suivent vous expliquent comment préparer et injecter Enbrel. Veuillez lire ces instructions attentivement et les suivre étape par étape. Votre médecin traitant ou son assistant(e) vous expliquera les techniques pour réaliser l'injection soi-même ou pour administrer l'injection à un enfant. Ne tentez pas d'administrer une injection avant d'avoir bien compris le mode de préparation et d'injection du produit.

La solution d'Enbrel ne doit pas être mélangée avec un autre médicament avant utilisation.

Etape 1 : Préparation de l'injection

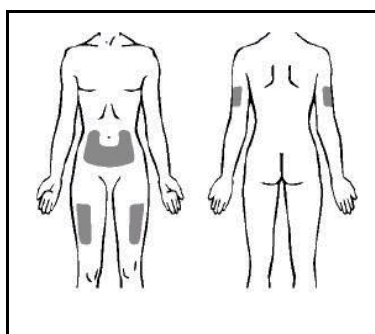
1. Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée.
2. Retirez du réfrigérateur le coffret d'Enbrel qui contient les seringues pré-remplies et placez-les sur la surface de travail plane. A partir d'un des coins supérieurs, retirez le papier de protection du dessus et des côtés du coffret. Retirez une seringue pré-remplie et un tampon alcoolisé et placez-les sur la surface de travail. Ne secouez pas la seringue pré-remplie d'Enbrel. Rabattez le papier de protection sur le coffret et remettez dans le réfrigérateur le coffret contenant les seringues pré-remplies restantes. Veuillez vous référer à la rubrique 5 pour les instructions sur comment conserver Enbrel. Si vous avez des questions à ce sujet, veuillez contacter votre médecin, un membre du personnel infirmier, ou votre pharmacien pour plus d'informations.
3. **Il est conseillé d'attendre 15 à 30 minutes afin que la solution dans la seringue pré-remplie d'Enbrel atteigne la température ambiante. NE RETIREZ PAS** le capuchon de l'aiguille pendant que la seringue atteint la température ambiante. Attendre que la solution atteigne la température ambiante permet de rendre l'injection plus confortable. Ne pas chauffer Enbrel d'une quelconque façon (par exemple, ne pas chauffer dans un micro-ondes ou dans de l'eau chaude).
4. Rassemblez les éléments supplémentaires dont vous aurez besoin pour votre injection. Cela comprend le tampon alcoolisé de la boîte d'Enbrel et une boule de coton ou de gaze.
5. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau chaude.
6. Examinez la solution contenue dans la seringue. Elle doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle, et peut contenir des petites particules de

protéines blanches ou presque transparentes. Cet aspect est normal pour Enbrel. N'utilisez pas la solution si elle est de couleur anormale, trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes. Si l'aspect de la solution vous préoccupe, contactez votre pharmacien pour obtenir de l'aide.

Étape 2 : Choix du site d'injection

1. Les trois sites d'injection recommandés pour Enbrel dans le cas de l'utilisation d'une seringue pré-remplie sont : (1) le devant du milieu des cuisses ; (2) l'abdomen, à l'exception d'une zone d'environ 5 cm tout autour du nombril ; (3) la zone arrière du haut des bras (voir Schéma 1). Si vous vous injectez vous-même le produit, n'utilisez pas la zone arrière du haut du bras.

Schéma 1

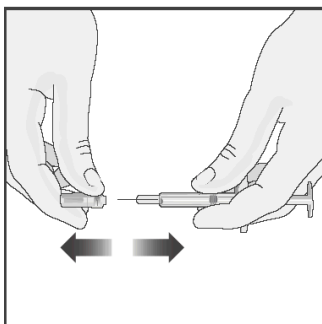


2. Changez de site pour chaque nouvelle injection. Veillez à pratiquer la nouvelle injection à au moins 3 cm du site d'une injection précédente. Ne pas injecter dans des régions où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée. Éviter les régions présentant des cicatrices ou des marques (Il peut s'avérer utile de noter l'emplacement des injections précédentes).
3. Si vous-même ou l'enfant avez un psoriasis, vous devez essayer de ne pas réaliser l'injection directement dans les régions où la peau est bombée, épaisse, rouge ou couverte de squames (« lésions de la peau psoriasique »).

Étape 3 : Injection de la solution d'Enbrel

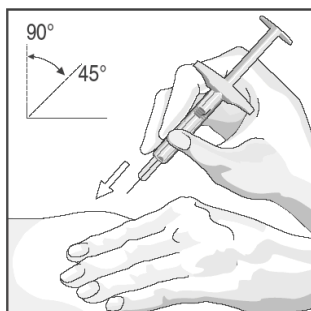
- Nettoyez le site d'injection où Enbrel sera injecté avec le tampon alcoolisé en suivant un mouvement circulaire. **NE TOUCHEZ PLUS** à cette zone avant de faire l'injection.
- Prenez la seringue pré-remplie de la surface de travail. Enlevez le capuchon de l'aiguille d'un mouvement ferme, dans l'axe de la seringue (voir Schéma 2). **Faites attention de ne pas tordre le capuchon durant la manipulation pour ne pas endommager l'aiguille.** Quand vous retirez le capuchon de l'aiguille, il peut y avoir une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille ; c'est normal. Ne touchez pas l'aiguille avec les doigts et évitez tout contact entre l'aiguille et une autre surface. Ne pas toucher ou cogner le piston. Cela pourrait entraîner une fuite de liquide.

Schéma 2



3. Quand la surface de peau préparée est sèche, pincez et maintenez-la fermement d'une main. De l'autre main, tenez la seringue comme un crayon.
4. D'un mouvement court et rapide, enfoncez l'aiguille jusqu'au bout dans la peau selon un angle compris entre 45° et 90° (voir Schéma 3). Avec l'expérience, vous trouverez l'angle d'injection le plus approprié pour vous ou votre enfant. Faites attention de ne pas enfoncer l'aiguille dans la peau trop lentement, ou avec trop de force.

Schéma 3



5. Lorsque l'aiguille est complètement insérée dans la peau, relâchez la peau que vous tenez. De votre main libre, maintenez la seringue près de la base pour la stabiliser. Ensuite, enfoncez le piston pour injecter toute la solution à un rythme **lent**, régulier (voir Schéma 4).

Schéma 4



6. Lorsque la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau en veillant à conserver le même angle que lors de son introduction. Un saignement léger peut survenir. Vous pouvez presser une boule de coton ou de gaze sur le site de l'injection pendant 10 secondes. Ne pas frotter le site de l'injection. Si vous le désirez, vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un pansement.

Etape 4 : Mise au rebut du matériel

- La seringue pré-remplie est seulement réservée à un usage unique. La seringue et l'aiguille ne doivent **JAMAIS** être réutilisées. **NE JAMAIS** reboucher une aiguille. Eliminer l'aiguille et la seringue conformément aux instructions de votre médecin, du personnel infirmier ou du pharmacien.

Si vous avez des questions, veuillez les poser à un médecin, un membre du personnel infirmier ou un pharmacien connaissant bien Enbrel.

Notice : Information de l'utilisateur

Enbrel 25 mg solution injectable en stylo pré-rempli etanercept

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une Carte Patient qui comportera des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament a été prescrit pour vous ou un enfant dont vous avez la charge. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de l'enfant dont vous avez la charge.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

Les informations de cette notice sont organisées selon les 7 rubriques suivantes :

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Enbrel
3. Comment utiliser Enbrel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Enbrel
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine de l'organisme qui provoque une inflammation. Enbrel agit en réduisant l'inflammation associée à certaines maladies.

Chez les adultes (âgés de 18 ans et plus), Enbrel peut être utilisé dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde** modérée à sévère, du **rhumatisme psoriasique**, de la **spondyloarthrite axiale** sévère, y compris de la **spondylarthrite ankylosante**, et du **psoriasis** modéré à sévère – dans chacun de ces cas, quand les autres traitements communément utilisés n'ont pas fait suffisamment d'effet ou ne vous conviennent pas.

Pour la polyarthrite rhumatoïde, Enbrel est habituellement utilisé en association avec le méthotrexate, cependant il peut aussi être utilisé seul si le traitement par méthotrexate n'est pas approprié pour vous. Qu'il soit utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, Enbrel peut ralentir la destruction de vos articulations causée par la polyarthrite rhumatoïde et améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec des atteintes articulaires multiples, Enbrel peut améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales. Chez les patients ayant des articulations gonflées ou douloureuses de façon multiple et symétrique (mains, poignets et pieds), Enbrel peut ralentir la destruction structurale de ces articulations causée par la maladie.

Enbrel est également prescrit dans le traitement des maladies suivantes chez l'enfant et l'adolescent:

- Pour les types suivants d'arthrite juvénile idiopathique en cas de réponse inadéquate au méthotrexate ou chez ceux qui ne peuvent pas en prendre :
 - Polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et oligoarthrite extensive chez les patients à partir de l'âge de 2 ans
 - Arthrite psoriasique chez les patients à partir de l'âge de 12 ans
- Pour l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate à d'autres traitements largement utilisés ou quand ils ne peuvent pas les prendre
- Psoriasis sévère chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse inadéquate à (ou qui ne peuvent pas prendre) un traitement par photothérapie ou autres traitements systémiques.

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

N'utilisez jamais Enbrel

- si vous ou l'enfant dont vous avez la charge êtes allergique à l'etanercept ou à l'un des autres composants contenus dans Enbrel (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin.
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- si vous ou l'enfant avez une infection quelle qu'elle soit. En cas de doute parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Enbrel.

- **Réactions allergiques** : si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin.
- **Infections/intervention chirurgicale** : si vous ou l'enfant développez une nouvelle infection, ou devez subir une intervention chirurgicale importante, votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel.
- **Infections/diabète** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'infections récidivantes ou si vous ou l'enfant souffrez d'un diabète ou d'autres maladies augmentant le risque d'infection.
- **Infections/surveillance** : veuillez informer votre médecin de tout voyage récent en dehors de l'Europe. Si vous ou l'enfant développez des symptômes d'infection tels qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin pourra décider de continuer à vous suivre ou à suivre l'enfant pour détecter la présence d'éventuelles infections, après que vous ou l'enfant ayez arrêté d'utiliser Enbrel.
- **Tuberculose** : étant donné que des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter Enbrel. Ceci comprend un entretien médical approfondi, une radio des poumons et un test tuberculinique. La réalisation de ces tests devra être reportée sur la Carte Patient. Il est très important de dire à votre médecin si vous ou l'enfant avez déjà contracté la tuberculose ou avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose

(tels que toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre légère) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez en informer immédiatement votre médecin.

- **Hépatite B** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez ou avez déjà eu une hépatite B. Votre médecin devra effectuer un test de dépistage d'une infection par hépatite B avant que vous ou l'enfant ne commenciez le traitement par Enbrel. Le traitement par Enbrel peut entraîner la réactivation de l'hépatite B chez les patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B. Si cela se produit, vous devez arrêter d'utiliser Enbrel.
- **Hépatite C** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une hépatite C. Votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel au cas où l'infection s'aggraverait.
- **Troubles sanguins** : consultez immédiatement votre médecin si vous ou l'enfant avez des signes ou symptômes tels que fièvre persistante, maux de gorge, ecchymoses (bleus), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence de troubles sanguins pouvant mettre la vie en danger et pouvant nécessiter un arrêt d'Enbrel.
- **Troubles du système nerveux ou de la vue** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une sclérose en plaques, une névrite optique (inflammation des nerfs des yeux) ou une myélite transverse (inflammation de la moelle épinière). Votre médecin déterminera si Enbrel est un traitement approprié.
- **Insuffisance cardiaque congestive** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, car Enbrel nécessite alors d'être utilisé avec prudence.
- **Cancer** : avant de recevoir Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous présentez ou avez présenté un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et dont l'affection dure depuis longtemps peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome. Les enfants et les adultes prenant Enbrel peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer. Certains enfants ou adolescents qui ont reçu Enbrel ou d'autres médicaments qui agissent de la même manière qu'Enbrel ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui ont parfois entraîné le décès. Certains patients recevant Enbrel ont développé des cancers cutanés. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect de votre peau ou de celle de l'enfant ou d'excroissances sur votre peau ou celle de l'enfant.
- **Varicelle** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposé à la varicelle lors de l'utilisation d'Enbrel. Votre médecin décidera si un traitement préventif de la varicelle est approprié.
- **Latex** : Le capuchon du stylo MYCLIC est fabriqué en latex (caoutchouc naturel sec). Veuillez contacter votre médecin avant d'utiliser Enbrel si le capuchon du stylo doit être manipulé par, ou si Enbrel doit être administré à, une personne présentant une hypersensibilité (allergie) connue ou potentielle au latex.
- **Abus d'alcool** : Enbrel ne doit pas être utilisé pour le traitement des hépatites dues à l'abus d'alcool. Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez ou avez eu des problèmes d'abus d'alcool.
- **Granulomatose de Wegener** : Enbrel n'est pas recommandé pour le traitement de la granulomatose de Wegener, une maladie inflammatoire rare. Si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez une granulomatose de Wegener, parlez-en à votre médecin.
- **Médicaments anti-diabétiques** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez un diabète ou prenez des médicaments pour traiter le diabète. Votre médecin pourra décider, si besoin, de diminuer le traitement antidiabétique pendant le traitement par Enbrel.

Enfants et adolescents

- **Vaccinations** : Dans la mesure du possible, les enfants doivent avoir leurs vaccinations mises à jour avant d'utiliser Enbrel. Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Enbrel. Veuillez consulter votre médecin sur ce point avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner l'enfant.

Enbrel ne doit normalement pas être utilisé chez les enfants atteints d'une polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive âgés de moins de 2 ans, ou chez les enfants atteints d'une arthrite liée à l'enthésite ou d'une arthrite psoriasique âgés de moins de 12 ans, ou chez les enfants atteints d'un psoriasis âgés de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Enbrel

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou l'enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament (y compris l'anakinra, l'abatacept ou la sulfasalazine) même ceux obtenus sans ordonnance. Vous ou l'enfant ne devez pas utiliser Enbrel avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept.

Grossesse et allaitement

Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Vous devez consulter votre médecin si vous débutez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

En effet en cas d'exposition à Enbrel pendant la grossesse, votre bébé peut être exposé à un risque accru d'infection. De plus, une étude a montré une augmentation de la fréquence des malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse, en comparaison avec les mères qui n'avaient pas reçu Enbrel ou d'autres médicaments similaires (anti-TNF). Les types de malformations congénitales rapportés ne présentaient pas de profil particulier. Une autre étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse. Votre médecin vous aidera à déterminer si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques éventuels pour votre bébé.

Adressez-vous à votre médecin si vous souhaitez allaiter pendant votre traitement par Enbrel. Il est important que vous informiez les médecins de votre bébé et les autres professionnels de santé de l'utilisation d'Enbrel pendant la grossesse et l'allaitement, avant que votre bébé ne reçoive un vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation d'Enbrel ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

Enbrel contient du sodium

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

3. Comment utiliser Enbrel

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous avez l'impression que l'effet d'Enbrel est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

On vous a prescrit un dosage à 25 mg d'Enbrel. Un dosage à 50 mg d'Enbrel est disponible pour les doses de 50 mg.

Posologie pour les patients adultes (âgés de 18 ans et plus)

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante

La dose habituelle est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin pourra déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

Psoriasis en plaques

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg peuvent être administrés deux fois par semaine jusqu'à 12 semaines, suivis par 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez prendre Enbrel et si une reprise du traitement est nécessaire selon votre réponse au traitement. Si Enbrel n'a pas d'effet sur votre maladie après 12 semaines, votre médecin pourra vous dire d'arrêter le traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose et la fréquence d'administration adaptées à l'enfant et à l'adolescent dépendront de son poids et de sa maladie. Votre médecin déterminera la dose adaptée à l'enfant et prescrira le dosage approprié d'Enbrel (10 mg, 25 mg ou 50 mg).

Chez les patients atteints de polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive à partir de l'âge de 2 ans, ou chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite ou d'arthrite psoriasique à partir de l'âge de 12 ans, la dose usuelle est 0,4 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 25 mg), administré deux fois par semaine, ou 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), administré une fois par semaine.

Chez les patients atteints de psoriasis à partir de 6 ans, la dose usuelle est de 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), et doit être donnée une fois par semaine. Si Enbrel n'a pas d'effet sur l'état de l'enfant après 12 semaines, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre ce médicament.

Le médecin vous donnera des instructions détaillées pour la préparation et la mesure de la bonne dose.

Mode et voie d'administration

Enbrel est administré par une injection sous la peau (par injection sous-cutanée).

Enbrel peut être pris avec ou sans aliments ou boissons.

Des instructions détaillées sur la façon d'injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Instructions d'utilisation". Ne pas mélanger la solution d'Enbrel avec un autre médicament.

Pour vous aider à vous en rappeler, il peut être utile de cocher sur un calendrier le(s) jour(s) de la semaine où Enbrel doit être administré.

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû (en injectant une trop grande dose en une seule fois, ou en l'utilisant trop fréquemment), veuillez en parler à un médecin ou un pharmacien immédiatement. N'oubliez pas de prendre la boîte du médicament avec vous, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'injecter Enbrel

Si vous oubliez une dose d'Enbrel, vous devez l'injecter dès que possible, à moins que la prochaine dose soit programmée le jour suivant, auquel cas vous ne devez pas faire d'injection de la dose oubliée. Continuez ensuite à injecter le médicament aux jours habituels. Si vous oubliez de faire une injection jusqu'au jour où la dose suivante doit être injectée, n'administrez pas une dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser Enbrel

Vos symptômes peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Si l'un des effets indésirables suivants survient, ne pas poursuivre l'administration d'Enbrel. Veuillez en parler à votre médecin immédiatement, ou aller au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

- Troubles de la déglutition ou de la respiration
- Gonflement du visage, de la gorge, des mains ou des pieds
- Sentiment de nervosité ou d'anxiété, sensations pulsatiles ou élancements, rougeur soudaine de la peau et/ou sensation de chaleur
- Eruption cutanée sévère, démangeaisons, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui démangent souvent)

Les réactions allergiques graves sont rares. Cependant, un des symptômes ci-dessus peut indiquer une réaction allergique à Enbrel. Vous devez donc chercher une assistance médicale immédiate.

Effets indésirables graves

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, vous ou l'enfant pouvez nécessiter une assistance médicale urgente.

- Signes d'**infections graves**, tels que fièvre élevée pouvant être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations
- Signes de **troubles sanguins**, tels que saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, tels que engourdissements ou fourmillements, troubles de la vision, douleurs oculaires, ou apparition de faiblesse dans les bras ou les jambes
- Signes d'**insuffisance cardiaque ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque**, tels que fatigue ou essoufflement à l'activité, gonflement des chevilles, sensation de gonflement dans le cou ou l'abdomen, essoufflement nocturne ou toux, coloration bleuâtre des ongles ou des lèvres
- Signes de **cancers** : les cancers peuvent affecter toutes les parties du corps y compris la peau et le sang, et les signes possibles dépendent du type et de la localisation du cancer. Ces signes peuvent inclure une perte de poids, de la fièvre, un gonflement (avec ou sans douleur), une toux persistante, une présence de bosses ou d'excroissances sur la peau

- Signes de **réactions auto-immunes** (dans lesquelles les anticorps fabriqués sont dirigés contre les tissus sains du corps) tels que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormale
- Signes de lupus ou de syndrome de type lupus, tels que fluctuations du poids, éruption persistante, fièvre, douleur des articulations et des muscles, ou fatigue
- Signes d'une **inflammation des vaisseaux sanguins**, tels que douleur, fièvre, rougeur ou sensation de chaleur de la peau, ou démangeaisons.

Ce sont des effets indésirables rares ou peu fréquents, mais ce sont des affections graves (pouvant être fatales dans de rares cas). Si ces signes apparaissent, veuillez appeler votre médecin immédiatement, ou vous rendre au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous et sont listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) : Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections des voies urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses (bleus), rougeur, démangeaison, douleur et gonflement). Elles sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement; certains patients ont présenté une réaction au site d'injection le plus récent; et maux de tête.
- **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10): réactions allergiques ; fièvre ; éruption cutanée ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'auto-anticorps).
- **Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : Infections graves (y compris pneumonies, infection des tissus cutanés profonds, infections des articulations, infection du sang et infections diverses) ; aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive ; faible nombre de globules rouges, faible nombre de globules blancs, faible nombre de neutrophiles (= un type de globule blanc) ; faible nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angioœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation) ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes ; valeurs élevées lors des tests sanguins hépatiques (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, des résultats élevés lors des tests sanguins hépatiques sont apparus fréquemment) ; crampes et douleurs abdominales, diarrhée, perte de poids ou sang dans les selles (signes de problèmes intestinaux).
- **Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé sévère de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; mélanome (un type de cancer cutané) baisse de l'ensemble des globules rouges, globules blancs et plaquettes ; troubles du système nerveux (avec une faiblesse musculaire sévère et des signes et symptômes similaires à ceux de la sclérose en plaques ou d'une inflammation des nerfs des yeux ou de la moelle épinière) ; tuberculose ; nouvelle apparition d'une insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; éruption cutanée pouvant conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; réactions lichénoïdes (éruption cutanée violette-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses) ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune ; chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence est « peu fréquent »), trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose) ; inflammation ou lésion des poumons (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence d'inflammation ou de lésion des poumons est « peu fréquent »).
- **Très rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.

- **Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; sarcome de Kaposi (un cancer rare lié à l'infection par l'herpès virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau) ; activation excessive de globules blancs associée à une inflammation (syndrome d'activation macrophagique) ; réapparition d'une hépatite B (une infection du foie) ; lésions des filtres très fins à l'intérieur des reins entraînant un mauvais fonctionnement des reins (glomérulonéphrite), aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (inflammation et faiblesse musculaires associées à une éruption cutanée).

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables et leurs fréquences observées chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux décrits ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Enbrel

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le stylo pré-rempli MYCLIC après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (+ 2°C - + 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver les stylos pré-remplis dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après avoir pris un stylo pré-rempli du réfrigérateur, **attendez environ 15-30 minutes afin que la solution d'Enbrel atteigne la température ambiante**. Ne pas chauffer d'une quelconque façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Enbrel peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période unique de 4 semaines maximum ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 4 semaines suivant le retrait du réfrigérateur. Il est recommandé de noter à quelle date Enbrel est retiré du réfrigérateur et à quelle date Enbrel doit être jeté (au maximum 4 semaines après le retrait du réfrigérateur).

Examinez la solution contenue dans le stylo en regardant à travers la fenêtre d'inspection translucide. Elle doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle, et peut contenir des petites particules de protéines blanches ou presque transparentes. Cet aspect est normal pour Enbrel. N'utilisez pas la solution si elle est de couleur anormale, trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes. Si l'aspect de la solution vous préoccupe, contactez votre pharmacien pour obtenir de l'aide.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Enbrel

La substance active d'Enbrel est etanercept. Chaque stylo pré-rempli MYCLIC contient 25 mg d'etanercept.

Les autres composants sont :

Saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Enbrel et contenu de l'emballage extérieur

Enbrel est fourni sous forme de solution injectable dans un stylo pré-rempli (MYCLIC) (solution pour injection). Le stylo MYCLIC contient une solution injectable limpide, incolore à jaune pâle ou brun pâle. Chaque coffret contient 4, 8 ou 24 stylos et 4, 8 ou 24 tampons alcoolisés. Toutes les tailles de boîte peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amans
Belgique

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malte
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Irlande

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

7. Instructions d'utilisation

Enbrel 25 mg solution injectable en stylo pré-rempli (etanercept)

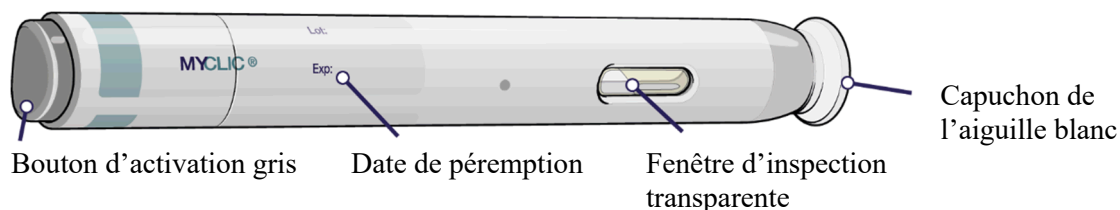
Pour injection sous-cutanée uniquement

Introduction

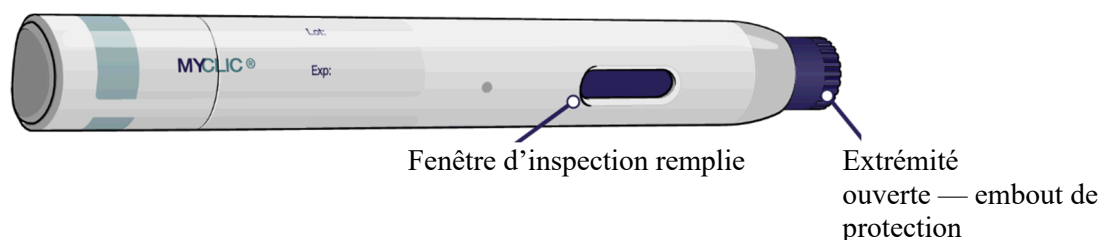
- Les instructions ci-dessous expliquent comment utiliser le stylo MYCLIC pour injecter Enbrel.
- Veuillez lire attentivement les instructions et les suivre, étape par étape.
- Votre professionnel de santé vous expliquera comment injecter Enbrel. N'essayez pas d'administrer une injection avant d'être sûr d'avoir compris comment utiliser correctement le stylo MYCLIC.
- Si vous avez des questions sur la manière d'effectuer votre injection, demandez de l'aide à votre professionnel de santé.

Le stylo pré-rempli MYCLIC

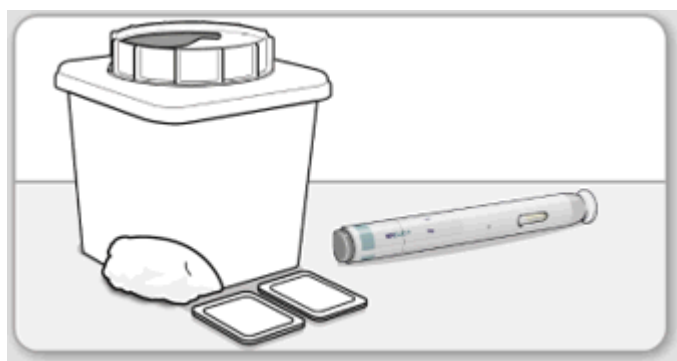
Avant l'injection



Après l'injection



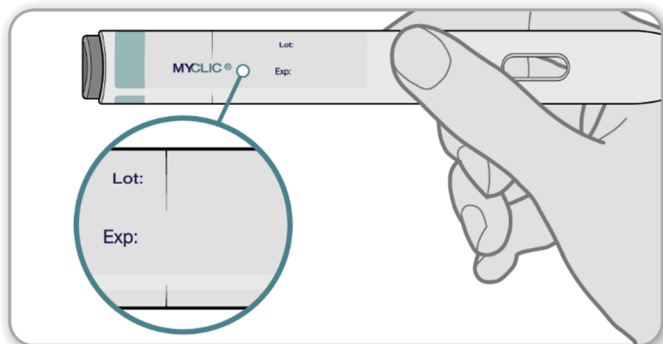
Étape 1 Préparation à l'injection d'Enbrel



- **Rassemblez** les éléments suivants pour chaque injection sur une surface plane, propre et bien éclairée :
 - un stylo pré-rempli MYCLIC.
 - tampon alcoolisé.
 - récipient pour objets tranchants et pointus approprié (non inclus).
 - boules de coton ou tampons de gaze propres (non inclus).
- N'agitez **pas** le stylo.

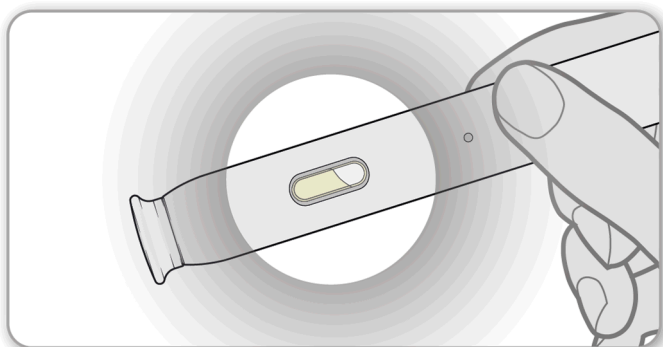
- Ne retirez **pas** le capuchon blanc avant d'y être invité.
- Pour une injection plus confortable, laissez votre stylo à température ambiante pendant 15 à 30 minutes avec le capuchon blanc en place.
- Ne chauffez **pas** le stylo d'une quelconque autre façon.

Étape 2 Vérification de la date de péremption et de la dose sur l'étiquette



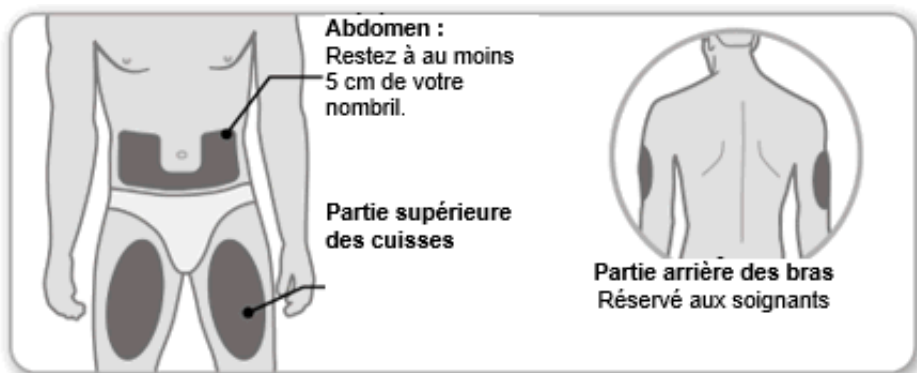
- **Vérifiez** la date de péremption (mois/année) sur l'étiquette du stylo.
- **Assurez-vous** que la bonne dose est indiquée sur l'étiquette du stylo.
- Si la date de péremption est dépassée ou s'il ne s'agit pas de la dose prescrite, n'utilisez **pas** le stylo et contactez votre professionnel de santé pour obtenir de l'aide.

Étape 3 Inspection du médicament



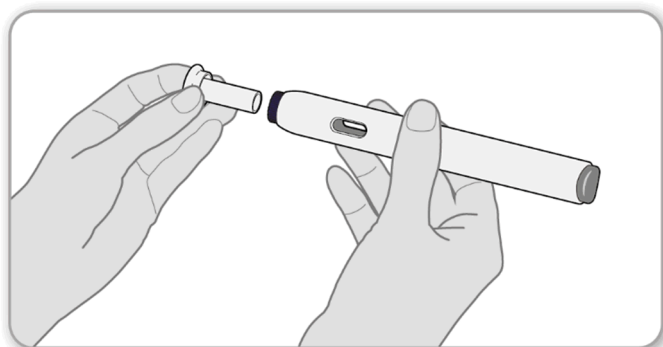
- **Examinez** le médicament dans le stylo en regardant à travers la fenêtre d'inspection transparente. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle, et peut contenir de petites particules de protéines blanches ou presque transparentes. Cet aspect est normal pour Enbrel.
- N'utilisez **pas** le médicament s'il présente une coloration anormale, s'il est trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes. Si vous êtes préoccupé par l'aspect du médicament, contactez votre professionnel de santé pour obtenir de l'aide.
- **Remarque** : vous pouvez constater la présence d'une bulle d'air dans la fenêtre. C'est normal.

Étape 4 Choix et nettoyage du site d'injection



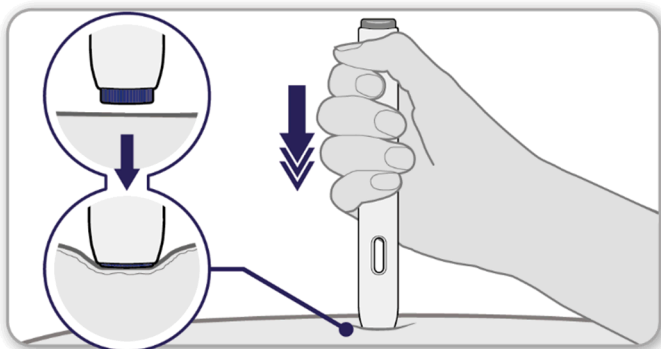
- **Choisissez** un site d'injection au milieu de la partie supérieure de vos cuisses, ou de votre ventre, à 5 cm du nombril. La partie arrière du haut de vos bras peut également être utilisée par un soignant.
- **Chaque** injection doit être effectuée à au moins 3 cm du site de la dernière injection. N'injectez **pas** dans une peau sensible, contusionnée ou indurée. Évitez les cicatrices et les vergetures. Si vous souffrez de psoriasis, n'injectez **pas** directement dans une plaque en relief, épaisse, rouge ou squameuse.
- **Nettoyez** le site d'injection avec de l'eau et du savon ou, si possible, avec un tampon alcoolisé.
- **Laissez** le site sécher. Ne touchez **pas**, n'éventez **pas** et ne soufflez **pas** sur le site d'injection nettoyé.

Étape 5 Retrait du capuchon de l'aiguille



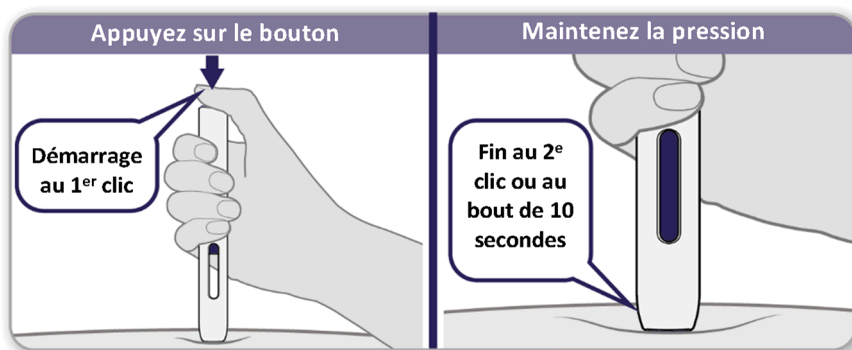
- **Retirez** le capuchon blanc de l'aiguille en le tirant dans l'axe. Ne tordez **pas** le capuchon en le retirant.
- Ne remettez **pas** le capuchon en place une fois celui-ci retiré.
- Une fois le capuchon retiré, vous verrez un embout de protection violet de l'aiguille dépassant légèrement de l'extrémité du stylo. Ne poussez **pas** sur l'embout de protection avec vos doigts ou vos pouces.
- N'utilisez **pas** le stylo s'il tombe sans le capuchon de l'aiguille.
Remarque : il se peut que vous remarquiez une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille. C'est normal.

Étape 6 Appui ferme du stylo contre la peau



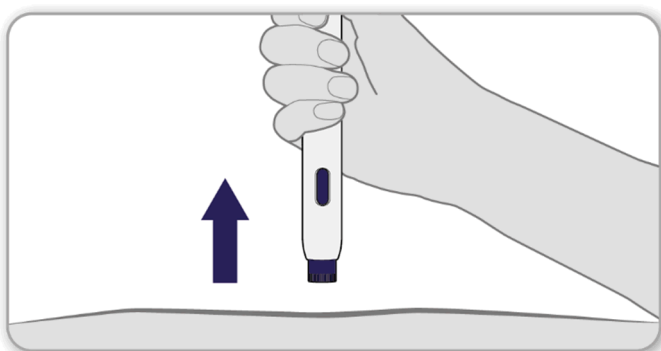
- **Poussez** fermement l'extrémité ouverte de votre stylo contre la peau à 90 degrés de façon à ce que l'embout de protection violet de l'aiguille soit complètement rétracté à l'intérieur du stylo.
Remarque : vous ne pourrez appuyer sur le bouton gris que lorsque l'embout de protection de l'aiguille sera complètement enfoncé dans le stylo.
Le fait de pincer ou d'étirer la peau avant l'injection peut rendre le site d'injection plus ferme, ce qui facilite la pression sur le bouton d'injection.

Étape 7 Démarrage de l'injection



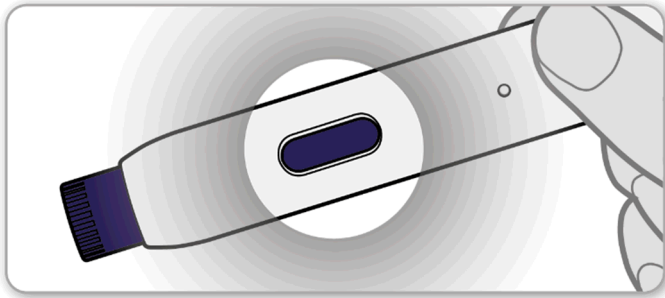
- **Appuyez** à fond sur le bouton gris et vous entendrez un « clic ». Ce clic indique le début de l'injection.
- **Maintenez la pression** du stylo contre la peau jusqu'à ce que vous entendiez un 2^e « clic » ou jusqu'à 10 secondes après le premier clic (selon ce qui se produit en premier).
Remarque : si vous ne parvenez pas à démarrer l'injection comme indiqué, appuyez plus fermement le stylo sur votre peau, puis appuyez à nouveau sur le bouton gris.

Étape 8 Retrait de la peau



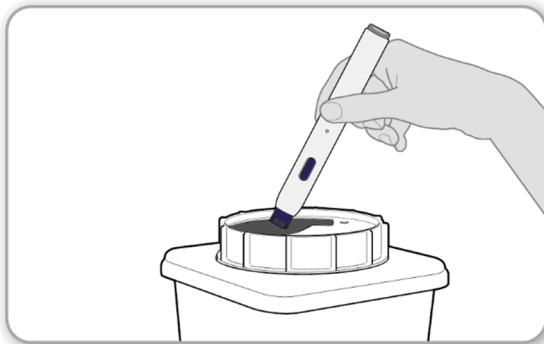
- **Retirez** votre stylo de la peau en le soulevant directement du site d'injection.
- L'embout de protection violet de l'aiguille se déploie automatiquement pour couvrir l'aiguille.

Étape 9 Vérification de la fenêtre d'inspection



- **Vérifiez** la fenêtre d'inspection du stylo. Elle doit être entièrement violette.
- Si la fenêtre n'est pas violette, il se peut que vous n'avez pas reçu une dose complète. Contactez votre professionnel de santé pour obtenir de l'aide. N'essayez **pas** d'utiliser à nouveau le stylo. N'essayez **pas** d'utiliser un autre stylo.
- Si vous remarquez une tache de sang au site d'injection, vous devez presser la boule de coton ou la gaze sur le site d'injection pendant 10 secondes. Ne frottez **pas** le site d'injection.
Remarque : le bouton d'injection peut rester enfoncé. C'est normal.

Étape 10 Élimination



- **Éliminez** le stylo usagé en suivant les instructions de votre professionnel de santé. N'essayez **pas** de remettre le capuchon sur le stylo.
- N'appuyez **pas** sur l'extrémité de l'embout de protection de l'aiguille. Si vous avez des questions, veuillez vous adresser à votre professionnel de santé.

--Fin des instruction d'utilisation--

Notice : Information de l'utilisateur

Enbrel 50 mg solution injectable en stylo pré-rempli etanercept

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une Carte Patient qui comportera des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament a été prescrit pour vous ou un enfant dont vous avez la charge. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de l'enfant dont vous avez la charge.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

Les informations de cette notice sont organisées selon les 7 rubriques suivantes :

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Enbrel
3. Comment utiliser Enbrel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Enbrel
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine de l'organisme qui provoque une inflammation. Enbrel agit en réduisant l'inflammation associée à certaines maladies.

Chez les adultes (âgés de 18 ans et plus), Enbrel peut être utilisé dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde** modérée à sévère, du **rhumatisme psoriasique**, de la **spondyloarthrite axiale** sévère, y compris de la **spondylarthrite ankylosante**, et du **psoriasis** modéré à sévère – dans chacun de ces cas, quand les autres traitements communément utilisés n'ont pas fait suffisamment d'effet ou ne vous conviennent pas.

Pour la polyarthrite rhumatoïde, Enbrel est habituellement utilisé en association avec le méthotrexate, cependant il peut aussi être utilisé seul si le traitement par méthotrexate n'est pas approprié pour vous. Qu'il soit utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, Enbrel peut ralentir la destruction de vos articulations causée par la polyarthrite rhumatoïde et améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec des atteintes articulaires multiples, Enbrel peut améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales. Chez les patients ayant des articulations gonflées ou douloureuses de façon multiple et symétrique (mains, poignets et pieds), Enbrel peut ralentir la destruction structurale de ces articulations causée par la maladie.

Enbrel est également prescrit dans le traitement des maladies suivantes chez l'enfant et l'adolescent:

- Pour les types suivants d'arthrite juvénile idiopathique en cas de réponse inadéquate au méthotrexate ou chez ceux qui ne peuvent pas en prendre :
 - Polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et oligoarthrite extensive chez les patients à partir de l'âge de 2 ans
 - Arthrite psoriasique chez les patients à partir de l'âge de 12 ans
- Pour l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate à d'autres traitements largement utilisés ou quand ils ne peuvent pas les prendre
- Psoriasis sévère chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse inadéquate à (ou qui ne peuvent pas prendre) un traitement par photothérapie ou autres traitements systémiques.

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

N'utilisez jamais Enbrel

- si vous ou l'enfant dont vous avez la charge êtes allergique à l'etanercept ou à l'un des autres composants contenus dans Enbrel (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin.
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- si vous ou l'enfant avez une infection quelle qu'elle soit. En cas de doute parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Enbrel.

- **Réactions allergiques** : si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin.
- **Infections/intervention chirurgicale** : si vous ou l'enfant développez une nouvelle infection, ou devez subir une intervention chirurgicale importante, votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel.
- **Infections/diabète** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'infections récidivantes ou si vous ou l'enfant souffrez d'un diabète ou d'autres maladies augmentant le risque d'infection.
- **Infections/surveillance** : veuillez informer votre médecin de tout voyage récent en dehors de l'Europe. Si vous ou l'enfant développez des symptômes d'infection tels qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin pourra décider de continuer à vous suivre ou à suivre l'enfant pour détecter la présence d'éventuelles infections, après que vous ou l'enfant ayez arrêté d'utiliser Enbrel.
- **Tuberculose** : étant donné que des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter Enbrel. Ceci comprend un entretien médical approfondi, une radio des poumons et un test tuberculinique. La réalisation de ces tests devra être reportée sur la Carte Patient. Il est très important de dire à votre médecin si vous ou l'enfant avez déjà contracté la tuberculose ou avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose

(tels que toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre légère) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez en informer immédiatement votre médecin.

- **Hépatite B** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez ou avez déjà eu une hépatite B. Votre médecin devra effectuer un test de dépistage d'une infection par hépatite B avant que vous ou l'enfant ne commenciez le traitement par Enbrel. Le traitement par Enbrel peut entraîner la réactivation de l'hépatite B chez les patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B. Si cela se produit, vous devez arrêter d'utiliser Enbrel.
- **Hépatite C** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une hépatite C. Votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel au cas où l'infection s'aggraverait.
- **Troubles sanguins** : consultez immédiatement votre médecin si vous ou l'enfant avez des signes ou symptômes tels que fièvre persistante, maux de gorge, ecchymoses (bleus), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence de troubles sanguins pouvant mettre la vie en danger et pouvant nécessiter un arrêt d'Enbrel.
- **Troubles du système nerveux ou de la vue** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une sclérose en plaques, une névrite optique (inflammation des nerfs des yeux) ou une myélite transverse (inflammation de la moelle épinière). Votre médecin déterminera si Enbrel est un traitement approprié.
- **Insuffisance cardiaque congestive** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, car Enbrel nécessite alors d'être utilisé avec prudence.
- **Cancer** : avant de recevoir Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous présentez ou avez présenté un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et dont l'affection dure depuis longtemps peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome. Les enfants et les adultes prenant Enbrel peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer. Certains enfants ou adolescents qui ont reçu Enbrel ou d'autres médicaments qui agissent de la même manière qu'Enbrel ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui ont parfois entraîné le décès.
- Certains patients recevant Enbrel ont développé des cancers cutanés. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect de votre peau ou de celle de l'enfant ou d'excroissances sur votre peau ou celle de l'enfant.
- **Varicelle** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposé à la varicelle lors de l'utilisation d'Enbrel. Votre médecin décidera si un traitement préventif de la varicelle est approprié.
- **Latex** : Le capuchon du stylo MYCLIC est fabriqué en latex (caoutchouc naturel sec). Contactez votre médecin avant d'utiliser Enbrel si le capuchon doit être manipulé par, ou si Enbrel doit être administré à, une personne présentant une hypersensibilité (allergie) connue ou potentielle au latex.
- **Abus d'alcool** : Enbrel ne doit pas être utilisé pour le traitement des hépatites dues à l'abus d'alcool. Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez ou avez eu des problèmes d'abus d'alcool.
- **Granulomatose de Wegener** : Enbrel n'est pas recommandé pour le traitement de la granulomatose de Wegener, une maladie inflammatoire rare. Si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez une granulomatose de Wegener, parlez-en à votre médecin.
- **Médicaments anti-diabétiques** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez un diabète ou prenez des médicaments pour traiter le diabète. Votre médecin pourra décider, si besoin, de diminuer le traitement antidiabétique pendant le traitement par Enbrel.

Enfants et adolescents

- **Vaccinations** : Dans la mesure du possible, les enfants doivent avoir leurs vaccinations mises à jour avant d'utiliser Enbrel. Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Enbrel. Veuillez consulter votre médecin sur ce point avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner l'enfant.

Enbrel ne doit normalement pas être utilisé chez les enfants atteints d'une polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive âgés de moins de 2 ans, ou chez les enfants atteints d'une arthrite liée à l'enthésite ou d'une arthrite psoriasique âgés de moins de 12 ans, ou chez les enfants atteints d'un psoriasis âgés de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Enbrel

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou l'enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament (y compris l'anakinra, l'abatacept ou la sulfasalazine) même ceux obtenus sans ordonnance. Vous ou l'enfant ne devez pas utiliser Enbrel avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept.

Grossesse et allaitement

Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Vous devez consulter votre médecin si vous débutez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

En effet en cas d'exposition à Enbrel pendant la grossesse, votre bébé peut être exposé à un risque accru d'infection. De plus, une étude a montré une augmentation de la fréquence des malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse, en comparaison avec les mères qui n'avaient pas reçu Enbrel ou d'autres médicaments similaires (anti-TNF). Les types de malformations congénitales rapportés ne présentaient pas de profil particulier. Une autre étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse. Votre médecin vous aidera à déterminer si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques éventuels pour votre bébé.

Adressez-vous à votre médecin si vous souhaitez allaiter pendant votre traitement par Enbrel. Il est important que vous informiez les médecins de votre bébé et les autres professionnels de santé de l'utilisation d'Enbrel pendant la grossesse et l'allaitement, avant que votre bébé ne reçoive un vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation d'Enbrel ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

Enbrel contient du sodium

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

3. Comment utiliser Enbrel

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous avez l'impression que l'effet d'Enbrel est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

On vous a prescrit un dosage à 50 mg d'Enbrel. Un dosage à 25 mg d'Enbrel est disponible pour les doses de 25 mg.

Posologie pour les patients adultes (âgés de 18 ans et plus)

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante

La dose habituelle est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin pourra déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

Psoriasis en plaques

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg peuvent être administrés deux fois par semaine jusqu'à 12 semaines, suivis par 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez prendre Enbrel et si une reprise du traitement est nécessaire selon votre réponse au traitement. Si Enbrel n'a pas d'effet sur votre maladie après 12 semaines, votre médecin pourra vous dire d'arrêter le traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose et la fréquence d'administration adaptées à l'enfant et à l'adolescent dépendront de son poids et de sa maladie. Votre médecin déterminera la dose adaptée à l'enfant et prescrira le dosage approprié d'Enbrel (10 mg, 25 mg ou 50 mg).

Chez les patients atteints de polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive à partir de l'âge de 2 ans, ou chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite ou d'arthrite psoriasique à partir de l'âge de 12 ans, la dose usuelle est 0,4 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 25 mg), administré deux fois par semaine, ou 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), administré une fois par semaine.

Chez les patients atteints de psoriasis à partir de 6 ans, la dose usuelle est de 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), et doit être donnée une fois par semaine. Si Enbrel n'a pas d'effet sur l'état de l'enfant après 12 semaines, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre ce médicament.

Le médecin vous donnera des instructions détaillées pour la préparation et la mesure de la bonne dose.

Mode et voie d'administration

Enbrel est administré par une injection sous la peau (par injection sous-cutanée).

Enbrel peut être pris avec ou sans aliments ou boissons.

Des instructions détaillées sur la façon d'injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7 "Instructions d'utilisation". Ne pas mélanger la solution d'Enbrel avec un autre médicament.

Pour vous aider à vous en rappeler, il peut être utile de cocher sur un calendrier le(s) jour(s) de la semaine où Enbrel doit être administré.

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû (en injectant une trop grande dose en une seule fois, ou en l'utilisant trop fréquemment), veuillez en parler à un médecin ou un pharmacien immédiatement. N'oubliez pas de prendre la boîte du médicament avec vous, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'injecter Enbrel

Si vous oubliez une dose d'Enbrel, vous devez l'injecter dès que possible, à moins que la prochaine dose soit programmée le jour suivant, auquel cas vous ne devez pas faire d'injection de la dose oubliée. Continuez ensuite à injecter le médicament aux jours habituels. Si vous oubliez de faire une injection jusqu'au jour où la dose suivante doit être injectée, n'administrez pas une dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser Enbrel

Vos symptômes peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Si l'un des effets indésirables suivants survient, ne pas poursuivre l'administration d'Enbrel. Veuillez en parler à votre médecin immédiatement, ou aller au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

- Troubles de la déglutition ou de la respiration
- Gonflement du visage, de la gorge, des mains ou des pieds
- Sentiment de nervosité ou d'anxiété, sensations pulsatiles ou élancements, rougeur soudaine de la peau et/ou sensation de chaleur
- Eruption cutanée sévère, démangeaisons, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui démangent souvent)

Les réactions allergiques graves sont rares. Cependant, un des symptômes ci-dessus peut indiquer une réaction allergique à Enbrel. Vous devez donc chercher une assistance médicale immédiate.

Effets indésirables graves

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, vous ou l'enfant pouvez nécessiter une assistance médicale urgente.

- Signes d'**infections graves**, tels que fièvre élevée pouvant être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations
- Signes de **troubles sanguins**, tels que saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, tels que engourdissements ou fourmillements, troubles de la vision, douleurs oculaires, ou apparition de faiblesse dans les bras ou les jambes
- Signes d'**insuffisance cardiaque ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque**, tels que fatigue ou essoufflement à l'activité, gonflement des chevilles, sensation de gonflement dans le cou ou l'abdomen, essoufflement nocturne ou toux, coloration bleuâtre des ongles ou des lèvres
- Signes de **cancers** : les cancers peuvent affecter toutes les parties du corps y compris la peau et le sang, et les signes possibles dépendent du type et de la localisation du cancer. Ces signes peuvent inclure une perte de poids, de la fièvre, un gonflement (avec ou sans douleur), une toux persistante, une présence de bosses ou d'excroissances sur la peau

- Signes de **réactions auto-immunes** (dans lesquelles les anticorps fabriqués sont dirigés contre les tissus sains du corps) tels que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormale
- Signes de lupus ou de syndrome de type lupus, tels que fluctuations du poids, éruption persistante, fièvre, douleur des articulations et des muscles, ou fatigue
- Signes d'une **inflammation des vaisseaux sanguins**, tels que douleur, fièvre, rougeur ou sensation de chaleur de la peau, ou démangeaisons.

Ce sont des effets indésirables rares ou peu fréquents, mais ce sont des affections graves (pouvant être fatales dans de rares cas). Si ces signes apparaissent, veuillez appeler votre médecin immédiatement, ou vous rendre au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous et sont listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) : Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections des voies urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses (bleus), rougeur, démangeaisons, douleur et gonflement). Elles sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement; certains patients ont présenté une réaction au site d'injection le plus récent; et maux de tête.
- **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : réactions allergiques ; fièvre ; éruption cutanée ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'auto-anticorps).
- **Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : Infections graves (y compris pneumonies, infection des tissus cutanés profonds, infections des articulations, infection du sang et infections diverses) ; aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive ; faible nombre de globules rouges, faible nombre de globules blancs, faible nombre de neutrophiles (= un type de globule blanc) ; faible nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angioœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation) ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes ; valeurs élevées lors des tests sanguins hépatiques (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, des résultats élevés lors des tests sanguins hépatiques sont apparus fréquemment) ; crampes et douleurs abdominales, diarrhée, perte de poids ou sang dans les selles (signes de problèmes intestinaux).
- **Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé sévère de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; mélanome (un type de cancer cutané) baisse de l'ensemble des globules rouges, globules blancs et plaquettes ; troubles du système nerveux (avec une faiblesse musculaire sévère et des signes et symptômes similaires à ceux de la sclérose en plaques ou d'une inflammation des nerfs des yeux ou de la moelle épinière) ; tuberculose ; nouvelle apparition d'une insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; éruption cutanée pouvant conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; réactions lichénoïdes (éruption cutanée violette-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses) ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune ; chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence est « peu fréquent »), trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose) ; inflammation ou lésion des poumons (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence d'inflammation ou de lésion des poumons est « peu fréquent »).
- **Très rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.

- **Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; sarcome de Kaposi (un cancer rare lié à l'infection par l'herpès virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau) ; activation excessive de globules blancs associée à une inflammation (syndrome d'activation macrophagique) ; réapparition d'une hépatite B (une infection du foie) ; lésions des filtres très fins à l'intérieur des reins entraînant un mauvais fonctionnement des reins (glomérulonéphrite), aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (inflammation et faiblesse musculaires associées à une éruption cutanée).

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables et leurs fréquences observées chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux décrits ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Enbrel

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le stylo pré-rempli MYCLIC après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (+ 2°C - + 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver les stylos pré-remplis dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après avoir pris un stylo pré-rempli du réfrigérateur, **attendez environ 15-30 minutes afin que la solution d'Enbrel atteigne la température ambiante**. Ne pas chauffer d'une quelconque façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Enbrel peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période unique de 4 semaines maximum ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 4 semaines suivant le retrait du réfrigérateur. Il est recommandé de noter à quelle date Enbrel est retiré du réfrigérateur et à quelle date Enbrel doit être jeté (au maximum 4 semaines après le retrait du réfrigérateur).

Examinez la solution contenue dans le stylo en regardant à travers la fenêtre d'inspection translucide. Elle doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle, et peut contenir des petites particules de protéines blanches ou presque transparentes. Cet aspect est normal pour Enbrel. N'utilisez pas la solution si elle est de couleur anormale, trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes. Si l'aspect de la solution vous préoccupe, contactez votre pharmacien pour obtenir de l'aide.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Enbrel

La substance active d'Enbrel est etanercept. Chaque stylo pré-rempli MYCLIC contient 50 mg d'etanercept.

Les autres composants sont :

Saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Enbrel et contenu de l'emballage extérieur

Enbrel est fourni sous forme de solution injectable dans un stylo pré-rempli (MYCLIC) (solution pour injection). Le stylo MYCLIC contient une solution injectable limpide, incolore à jaune pâle ou brun pâle. Chaque coffret contient 2, 4 ou 12 stylos et 2,4, ou 12 tampons alcoolisés. Toutes les tailles de boîte peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amans
Belgique

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malte
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Irlande

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

7. Instructions d'utilisation

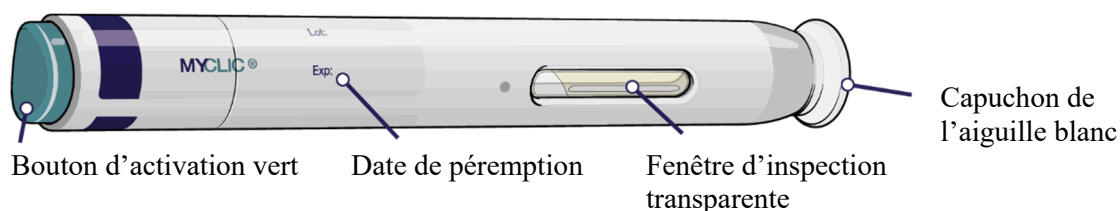
Enbrel 50 mg solution injectable en stylo pré-rempli (etanercept) Pour injection sous-cutanée uniquement

Introduction

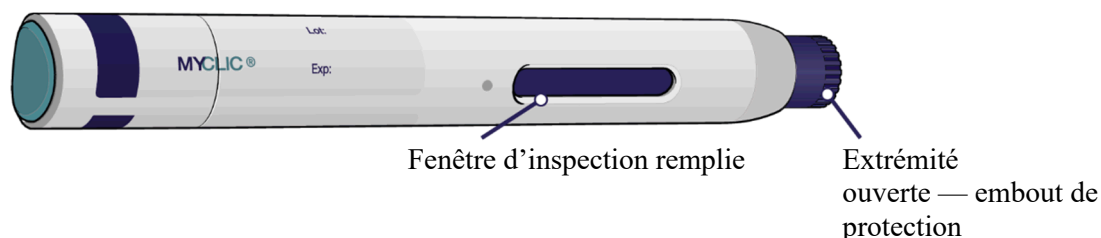
- Les instructions ci-dessous expliquent comment utiliser le stylo MYCLIC pour injecter Enbrel.
- Veuillez lire attentivement les instructions et les suivre, étape par étape.
- Votre professionnel de santé vous expliquera comment injecter Enbrel. N'essayez pas d'administrer une injection avant d'être sûr d'avoir compris comment utiliser correctement le stylo MYCLIC.
- Si vous avez des questions sur la manière d'effectuer votre injection, demandez de l'aide à votre professionnel de santé.

Le stylo pré-rempli MYCLIC

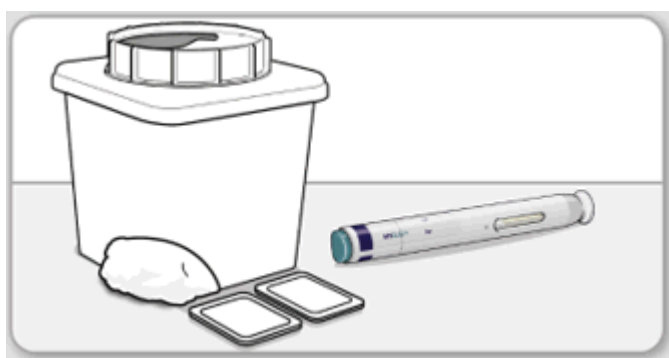
Avant l'injection



Après l'injection



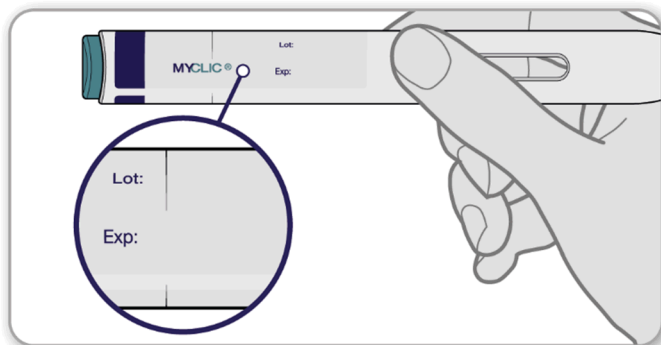
Étape 1 Préparation à l'injection d'Enbrel



- **Rassemblez** les éléments suivants pour chaque injection sur une surface plane, propre et bien éclairée :
 - un stylo pré-rempli MYCLIC.
 - tampon alcoolisé.
 - récipient pour objets tranchants et pointus approprié (non inclus).
 - boules de coton ou tampons de gaze propres (non inclus).

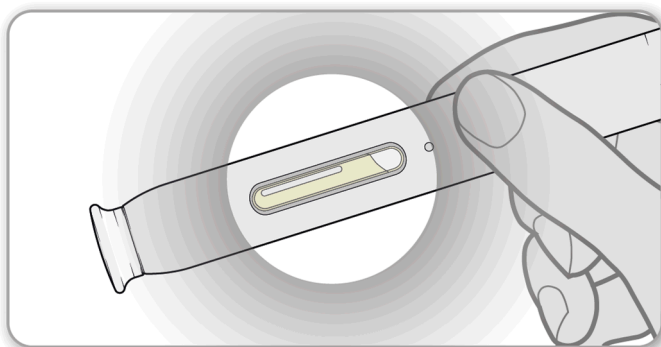
- N'agitez **pas** le stylo.
- Ne retirez **pas** le capuchon blanc avant d'y être invité.
- Pour une injection plus confortable, laissez votre stylo à température ambiante pendant 15 à 30 minutes avec le capuchon blanc en place.
- Ne chauffez **pas** le stylo d'une quelconque autre façon.

Étape 2 Vérification de la date de péremption et de la dose sur l'étiquette



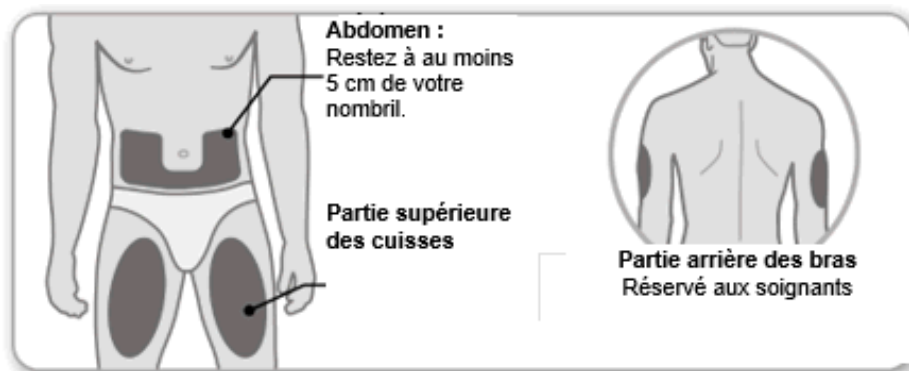
- **Vérifiez** la date de péremption (mois/année) sur l'étiquette du stylo.
- **Assurez-vous** que la bonne dose est indiquée sur l'étiquette du stylo.
- Si la date de péremption est dépassée ou s'il ne s'agit pas de la dose prescrite, n'utilisez **pas** le stylo et contactez votre professionnel de santé pour obtenir de l'aide.

Étape 3 Inspection du médicament



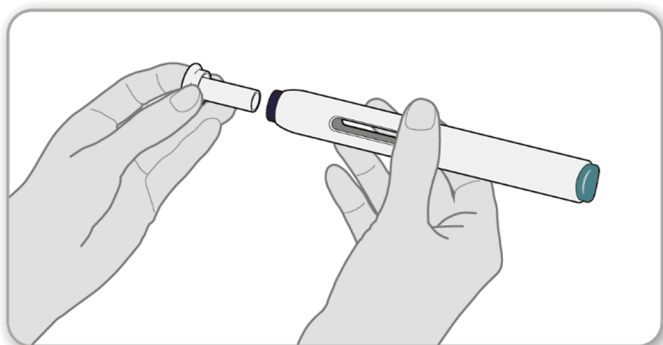
- **Examinez** le médicament dans le stylo en regardant à travers la fenêtre d'inspection transparente. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle, et peut contenir de petites particules de protéines blanches ou presque transparentes. Cet aspect est normal pour Enbrel.
- N'utilisez **pas** le médicament s'il présente une coloration anormale, s'il est trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes. Si vous êtes préoccupé par l'aspect du médicament, contactez votre professionnel de santé pour obtenir de l'aide.
- **Remarque** : vous pouvez constater la présence d'une bulle d'air dans la fenêtre. C'est normal.

Étape 4 Choix et nettoyage du site d'injection



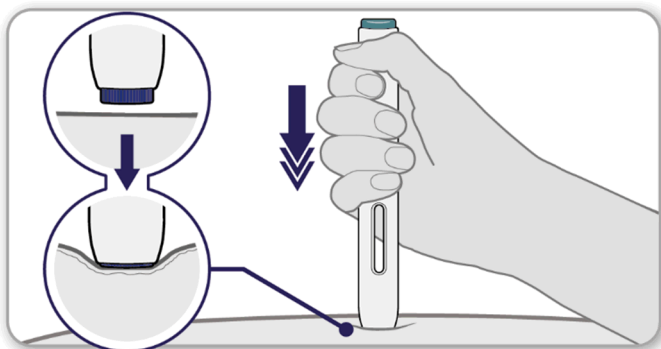
- **Choisissez** un site d'injection au milieu de la partie supérieure de vos cuisses, ou de votre ventre, à 5 cm du nombril. La partie arrière du haut de vos bras peut également être utilisée par un soignant.
- **Chaque** injection doit être effectuée à au moins 3 cm du site de la dernière injection. N'injectez **pas** dans une peau sensible, contusionnée ou indurée. Évitez les cicatrices et les vergetures. Si vous souffrez de psoriasis, n'injectez **pas** directement dans une plaque en relief, épaisse, rouge ou squameuse.
- **Nettoyez** le site d'injection avec de l'eau et du savon ou, si possible, avec un tampon alcoolisé.
- **Laissez** le site sécher. Ne touchez **pas**, n'éventez **pas** et ne soufflez **pas** sur le site d'injection nettoyé.

Étape 5 Retrait du capuchon de l'aiguille



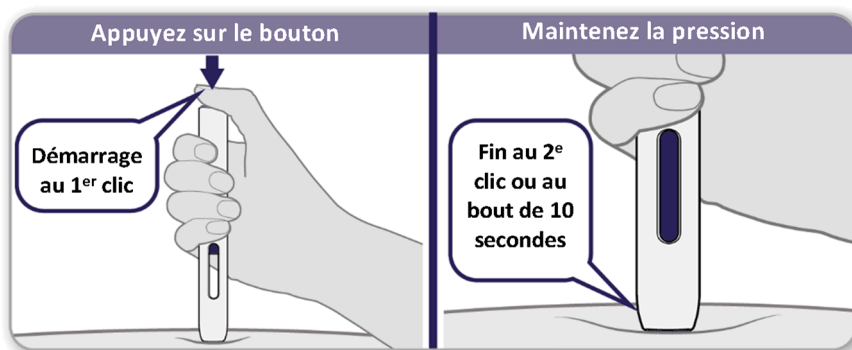
- **Retirez** le capuchon blanc de l'aiguille en le tirant dans l'axe. Ne tordez **pas** le capuchon en le retirant.
- Ne remettez **pas** le capuchon en place une fois celui-ci retiré.
- Une fois le capuchon retiré, vous verrez un embout de protection violet de l'aiguille dépassant légèrement de l'extrémité du stylo. Ne poussez **pas** sur l'embout de protection avec vos doigts ou vos pouces.
- N'utilisez **pas** le stylo s'il tombe sans le capuchon de l'aiguille.
Remarque : il se peut que vous remarquiez une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille. C'est normal.

Étape 6 Appui ferme du stylo contre la peau



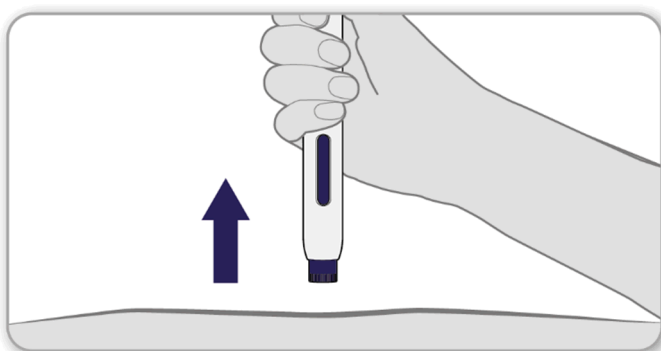
- **Poussez** fermement l'extrémité ouverte de votre stylo contre la peau à 90 degrés de façon à ce que l'embout de protection violet de l'aiguille soit complètement rétracté à l'intérieur du stylo.
Remarque : vous ne pourrez appuyer sur le bouton vert que lorsque l'embout de protection de l'aiguille sera complètement enfoncé dans le stylo.
Le fait de pincer ou d'étirer la peau avant l'injection peut rendre le site d'injection plus ferme, ce qui facilite la pression sur le bouton d'injection.

Étape 7 Démarrage de l'injection



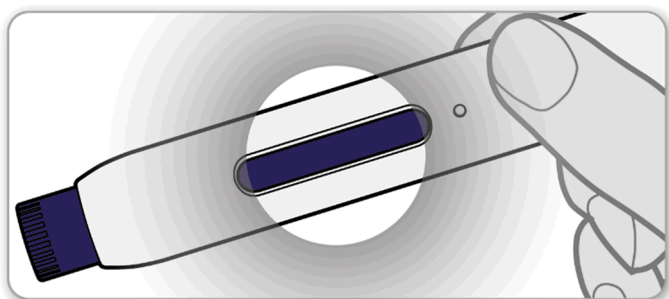
- **Appuyez** à fond sur le bouton vert et vous entendrez un « clic ». Ce clic indique le début de l'injection.
- **Maintenez la pression** du stylo contre la peau jusqu'à ce que vous entendiez un 2^e « clic » ou jusqu'à 10 secondes après le premier clic (selon ce qui se produit en premier).
Remarque : si vous ne parvenez pas à démarrer l'injection comme indiqué, appuyez plus fermement le stylo sur votre peau, puis appuyez à nouveau sur le bouton vert.

Étape 8 Retrait de la peau



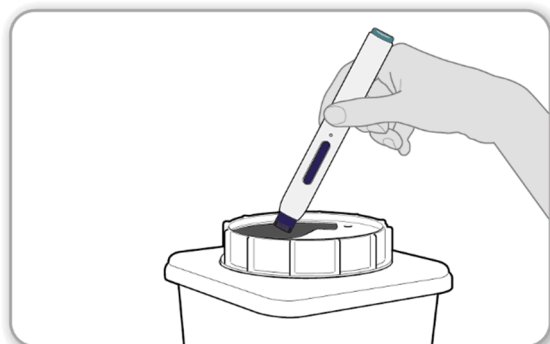
- **Retirez** votre stylo de la peau en le soulevant directement du site d'injection.
- L'embout de protection violet de l'aiguille se déploie automatiquement pour couvrir l'aiguille.

Étape 9 Vérification de la fenêtre d'inspection



- **Vérifiez** la fenêtre d'inspection du stylo. Elle doit être entièrement violette.
- Si la fenêtre n'est pas violette, il se peut que vous n'avez pas reçu une dose complète. Contactez votre professionnel de santé pour obtenir de l'aide. N'essayez **pas** d'utiliser à nouveau le stylo. N'essayez **pas** d'utiliser un autre stylo.
- Si vous remarquez une tache de sang au site d'injection, vous devez presser la boule de coton ou la gaze sur le site d'injection pendant 10 secondes. Ne frottez **pas** le site d'injection.
Remarque : le bouton d'injection peut rester enfoncé. C'est normal.

Étape 10 Élimination



- **Éliminez** le stylo usagé en suivant les instructions de votre professionnel de santé. N'essayez **pas** de remettre le capuchon sur le stylo.
- N'appuyez **pas** sur l'extrémité de l'embout de protection de l'aiguille. Si vous avez des questions, veuillez vous adresser à votre professionnel de santé.

--Fin des instructions d'utilisation--

Notice : Information de l'utilisateur

Enbrel 10 mg poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique etanercept

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une Carte Patient qui comportera des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament a été prescrit à un enfant dont vous avez la charge. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de l'enfant dont vous avez la charge.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

Les informations de cette notice sont organisées selon les 7 rubriques suivantes :

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Enbrel
3. Comment utiliser Enbrel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Enbrel
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine de l'organisme qui provoque une inflammation. Enbrel agit en réduisant l'inflammation associée à la maladie de l'enfant dont vous avez la charge.

Enbrel est prescrit dans le traitement des maladies suivantes chez l'enfant et l'adolescent :

- Pour les types suivants d'arthrite juvénile idiopathique en cas de réponse inadéquate au méthotrexate ou chez ceux qui ne peuvent pas en prendre :
 - Polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et oligoarthrite extensive chez les patients à partir de l'âge de 2 ans
 - Arthrite psoriasique chez les patients à partir de l'âge de 12 ans
- Pour l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate à d'autres traitements largement utilisés ou quand ils ne peuvent pas les prendre
- Psoriasis sévère chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse inadéquate à (ou qui ne peuvent pas prendre) un traitement par photothérapie ou autres traitements systémiques.

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

N'utilisez jamais Enbrel

- si l'enfant dont vous avez la charge est allergique à l'etanercept ou à l'un des autres composants contenus dans Enbrel (mentionnés dans la rubrique 6). Si l'enfant présente des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin.
- si l'enfant a, ou risque de développer, une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- si l'enfant présente une infection quelle qu'elle soit. En cas de doute parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Enbrel.

- **Réactions allergiques** : si l'enfant présente des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin.
- **Latex** : l'embout en caoutchouc de la seringue est fabriqué en latex (caoutchouc naturel sec). Contactez votre médecin avant d'utiliser Enbrel si la seringue doit être manipulée par, ou si Enbrel doit être administré à, une personne présentant une hypersensibilité (allergie) connue ou potentielle au latex.
- **Infections/intervention chirurgicale** : si l'enfant développe une nouvelle infection, ou doit subir une intervention chirurgicale importante, votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement de l'enfant par Enbrel.
- **Infections/diabète** : veuillez informer votre médecin si l'enfant a des antécédents d'infections récidivantes ou si l'enfant souffre d'un diabète ou d'autres maladies augmentant le risque d'infection.
- **Infections/surveillance** : veuillez informer votre médecin de tout voyage récent en dehors de l'Europe. Si vous ou l'enfant développez des symptômes d'infection tels qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin pourra décider de continuer à suivre l'enfant pour détecter la présence d'éventuelles infections, après que l'enfant ait arrêté d'utiliser Enbrel.
- **Tuberculose** : étant donné que des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter Enbrel. Ceci comprend un entretien médical approfondi, une radio des poumons et un test tuberculinique. La réalisation de ces tests devra être reportée sur la Carte Patient. Il est très important de dire à votre médecin si l'enfant a déjà contracté la tuberculose ou a été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (tels que toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre légère) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez informer immédiatement votre médecin.
- **Hépatite B** : veuillez informer votre médecin si l'enfant a ou a déjà eu une hépatite B. Votre médecin devra effectuer un test de dépistage d'une infection par hépatite B avant que l'enfant ne commence le traitement par Enbrel. Le traitement par Enbrel peut entraîner la réactivation de l'hépatite B chez les patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B. Si cela se produit, vous devez arrêter d'utiliser Enbrel.
- **Hépatite C** : veuillez informer votre médecin si l'enfant a une hépatite C. Votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel au cas où l'infection s'aggraverait.
- **Troubles sanguins** : consultez immédiatement votre médecin si l'enfant présente des signes ou symptômes tels que fièvre persistante, maux de gorge, ecchymoses (bleus), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence de troubles sanguins pouvant mettre la vie en danger, et pouvant nécessiter un arrêt d'Enbrel.
- **Troubles du système nerveux et de la vue** : veuillez informer votre médecin si l'enfant a une sclérose en plaques, une névrite optique (inflammation des nerfs des yeux) ou une myélite

transverse (inflammation de la moelle épinière). Votre médecin déterminera si Enbrel est un traitement approprié.

- **Insuffisance cardiaque congestive** : veuillez parler à votre médecin si l'enfant a des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, car Enbrel nécessite alors d'être utilisé avec prudence.
- **Cancer** : Avant que l'enfant utilise Enbrel, veuillez informer votre médecin si l'enfant présente ou a présenté un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et dont l'affection dure depuis longtemps peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome. Les enfants et les adultes prenant Enbrel peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer. Certains enfants ou adolescents qui ont reçu Enbrel ou d'autres médicaments qui agissent de la même manière qu'Enbrel ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui ont parfois entraîné le décès. Certains patients recevant Enbrel ont développé des cancers cutanés. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect de la peau de l'enfant ou d'excroissances sur votre peau ou celle de l'enfant.
- **Varicelle** : veuillez informer votre médecin si l'enfant est exposé à la varicelle lors de l'utilisation d'Enbrel. Votre médecin décidera si un traitement préventif de la varicelle est approprié.
- **Abus d'alcool** : Enbrel ne doit pas être utilisé pour le traitement des hépatites dues à l'abus d'alcool. Veuillez informer votre médecin si l'enfant dont vous avez la charge a ou a eu des problèmes d'abus d'alcool.
- **Granulomatose de Wegener** : Enbrel n'est pas recommandé pour le traitement de la granulomatose de Wegener, une maladie inflammatoire rare. Si l'enfant a une granulomatose de Wegener, parlez-en à votre médecin.
- **Médicaments anti-diabétiques** : veuillez informer votre médecin si l'enfant a un diabète ou prend des médicaments pour traiter le diabète. Votre médecin pourra décider, si besoin, de diminuer le traitement antidiabétique pendant le traitement par Enbrel.

Enfants et adolescents

- **Vaccinations** : Dans la mesure du possible, les enfants doivent avoir leurs vaccinations mises à jour avant d'utiliser Enbrel. Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Enbrel. Veuillez consulter le médecin de l'enfant avant de faire vacciner l'enfant.

Enbrel ne doit normalement pas être utilisé chez les enfants atteints d'une polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive âgés de moins de 2 ans, ou chez les enfants atteints d'une arthrite liée à l'enthésite ou d'une arthrite psoriasique âgés de moins de 12 ans, ou chez les enfants atteints d'un psoriasis âgés de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Enbrel

Informez votre médecin ou pharmacien si l'enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament (y compris l'anakinra, l'abatacept ou la sulfasalazine) même ceux obtenus sans ordonnance. Vous ou l'enfant ne devez pas utiliser Enbrel avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept.

Grossesse et allaitement

Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Vous devez consulter votre médecin si vous débutez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

En effet en cas d'exposition à Enbrel pendant la grossesse, votre bébé peut être exposé à un risque accru d'infection. De plus, une étude a montré une augmentation de la fréquence des malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse, en comparaison avec les mères

qui n'avaient pas reçu Enbrel ou d'autres médicaments similaires (anti-TNF). Les types de malformations congénitales rapportés ne présentaient pas de profil particulier. Une autre étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse. Votre médecin vous aidera à déterminer si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques éventuels pour votre bébé.

Adressez-vous à votre médecin si vous souhaitez allaiter pendant votre traitement par Enbrel. Il est important que vous informiez les médecins de votre bébé et les autres professionnels de santé de l'utilisation d'Enbrel pendant la grossesse et l'allaitement, avant que votre bébé ne reçoive un vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation d'Enbrel ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

3. Comment utiliser Enbrel

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous avez l'impression que l'effet d'Enbrel est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose et la fréquence d'administration adaptées à l'enfant et à l'adolescent dépendront de son poids et de sa maladie. Le médecin vous fournira des instructions détaillées pour préparer et mesurer la dose adaptée à l'enfant.

Le flacon de 10 mg est destiné aux enfants auxquels il a été prescrit une dose de 10 mg ou moins. Chaque flacon doit être utilisé à un moment et à un patient donné, et le reste de la solution doit être jeté.

Chez les patients atteints de polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive à partir de l'âge de 2 ans, ou chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite ou d'arthrite psoriasique à partir de l'âge de 12 ans, la dose usuelle est 0,4 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 25 mg), administré deux fois par semaine, ou 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), administré une fois par semaine.

Chez les patients atteints de psoriasis à partir de 6 ans, la dose usuelle est de 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), et doit être donnée une fois par semaine. Si Enbrel n'a pas d'effet sur l'état de l'enfant après 12 semaines, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre ce médicament.

Mode et voie d'administration

Enbrel est administré par une injection sous la peau (par injection sous-cutanée).

Enbrel peut être pris avec ou sans aliments ou boissons.

La poudre doit être dissoute avant usage. **Des instructions détaillées sur la façon de préparer et d'injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Instructions d'utilisation"**. Ne pas mélanger la solution d'Enbrel avec un autre médicament.

Pour vous aider à vous en rappeler, il peut être utile de cocher sur un calendrier le(s) jour(s) de la semaine où Enbrel doit être administré.

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû (en injectant une trop grande dose en une seule fois, ou en l'utilisant trop fréquemment), veuillez en parler à un médecin ou un pharmacien immédiatement. N'oubliez pas de prendre la boîte du médicament avec vous, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'injecter Enbrel

Si vous oubliez une dose, vous devez la lui injecter dès que possible, à moins que la prochaine dose soit programmée le jour suivant, auquel cas vous ne devez pas faire d'injection de la dose oubliée. Continuez ensuite à injecter le médicament aux jours habituels. Si vous oubliez de faire une injection jusqu'au jour où la dose suivante doit être injectée, n'administrez pas à l'enfant une dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser Enbrel

Vos symptômes peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Si l'un des effets indésirables suivants survient chez l'enfant, ne pas poursuivre l'administration d'Enbrel. Veuillez en parler à votre médecin immédiatement, ou aller au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

- Troubles de la déglutition ou de la respiration
- Gonflement du visage, de la gorge, des mains ou des pieds
- Sentiment de nervosité ou d'anxiété, sensations pulsatiles ou élancements, rougeur soudaine de la peau et/ou sensation de chaleur
- Eruption cutanée sévère, démangeaisons, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui démangent souvent)

Les réactions allergiques graves sont rares. Si l'enfant a un des symptômes ci-dessus, il/elle peut avoir une réaction allergique à Enbrel. Vous devez donc chercher une assistance médicale immédiate.

Effets indésirables graves

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, l'enfant peut nécessiter une assistance médicale urgente.

- Signes d'**infections graves**, tels que fièvre élevée pouvant être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations de l'enfant
- Signes de **troubles sanguins**, tels que saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, tels que engourdissements ou fourmillements, troubles de la vision, douleurs oculaires, ou apparition de faiblesse dans les bras ou les jambes
- Signes d'**insuffisance cardiaque ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque**, tels que fatigue ou essoufflement à l'activité, gonflement des chevilles, sensation de gonflement dans le

cou ou l'abdomen, essoufflement nocturne ou toux, coloration bleuâtre des ongles de l'enfant ou des lèvres de l'enfant

- Signes de **cancers** : Les cancers peuvent affecter toutes les parties du corps y compris la peau et le sang, et les signes possibles dépendent du type et de la localisation du cancer. Ces signes peuvent inclure une perte de poids, de la fièvre, un gonflement (avec ou sans douleur), une toux persistante, une présence de bosses ou d'excroissances sur la peau
- Signes de **réactions auto-immunes** (dans lesquelles les anticorps fabriqués sont dirigés contre les tissus sains du corps) tels que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormale
- Signes de lupus ou de syndrome de type lupus, tels que fluctuations du poids, éruption persistante, fièvre, douleur des articulations et des muscles, ou fatigue
- Signes d'une **inflammation des vaisseaux sanguins**, tels que douleur, fièvre, rougeur ou sensation de chaleur de la peau, ou démangeaisons.

Ce sont des effets indésirables rares ou peu fréquents, mais ce sont des affections graves (pouvant être fatales dans de rares cas). Si ces signes apparaissent, veuillez appeler votre médecin immédiatement, ou amener l'enfant au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous et sont listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) : Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections des voies urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses (bleus), rougeur, démangeaisons, douleur et gonflement). Elles sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement; certains patients ont présenté une réaction au site d'injection le plus récent; et maux de tête.
- **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : réactions allergiques ; fièvre ; éruption cutanée ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'auto-anticorps).
- **Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : Infections graves (y compris pneumonies, infection des tissus cutanés profonds, infections des articulations, infection du sang et infections diverses) ; aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive ; faible nombre de globules rouges, faible nombre de globules blancs, faible nombre de neutrophiles (= un type de globule blanc) ; faible nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angioœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation); inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes ; valeurs élevées lors des tests sanguins hépatiques (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, des résultats élevés lors des tests sanguins hépatiques sont apparus fréquemment) ; crampes et douleurs abdominales, diarrhée, perte de poids ou sang dans les selles (signes de problèmes intestinaux).
- **Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé sévère de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; mélanome (un type de cancer cutané) ; baisse de l'ensemble des globules rouges, globules blancs et plaquettes ; troubles du système nerveux (avec une faiblesse musculaire sévère et des signes et symptômes similaires à ceux de la sclérose en plaques ou d'une inflammation des nerfs des yeux ou de la moelle épinière) ; tuberculose ; nouvelle apparition d'une insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; éruption cutanée pouvant conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; réactions lichénoïdes (éruption cutanée violette-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses) ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune ; chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence est « peu fréquent ») ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose) ; inflammation ou lésion des poumons (chez les patients

recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence d'inflammation ou de lésion des poumons est « peu fréquent »).

- **Très rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.
- **Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; sarcome de Kaposi (un cancer rare lié à l'infection par l'herpès virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau) ; activation excessive de globules blancs associée à une inflammation (syndrome d'activation macrophagique) ; réapparition d'une hépatite B (une infection du foie) ; lésions des filtres très fins à l'intérieur des reins entraînant un mauvais fonctionnement des reins (glomérulonéphrite), aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (inflammation et faiblesse musculaires associées à une éruption cutanée).

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables et leurs fréquences observées chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux décrits ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Enbrel

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (+2°C - +8°C). Ne pas congeler.

Avant de préparer la solution d'Enbrel, Enbrel peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période unique de 4 semaines maximum ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 4 semaines suivant le retrait du réfrigérateur. Il est recommandé de noter à quelle date Enbrel est retiré du réfrigérateur et la date à laquelle Enbrel doit être jeté (au maximum 4 semaines après le retrait du réfrigérateur). Cette nouvelle date de péremption ne doit pas dépasser la date de péremption mentionnée sur l'emballage extérieur.

Après avoir préparé la solution d'Enbrel, une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la solution peut être utilisée jusqu'à 6 heures lorsqu'elle est conservée à une température ne dépassant pas 25°C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide ou qu'elle contient des particules. La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle ou brun pâle, sans amas, flocons ou particules visibles.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Enbrel

La substance active d'Enbrel est etanercept. Chaque flacon d'Enbrel 10 mg poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique contient 10 mg d'etanercept. Après reconstitution, la solution contient 10 mg/ml d'etanercept.

Les autres composants sont :

Poudre : Mannitol (E421), saccharose et trométamol.

Solvant : eau pour préparations injectables.

Comment se présente Enbrel et contenu de l'emballage extérieur

Enbrel 10 mg poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique est fourni sous forme de poudre blanche et de solvant pour solution injectable (poudre pour injection). Chaque coffret contient 4 flacons, 4 seringues pré-remplies d'eau pour préparations injectables, 4 aiguilles, 4 adaptateurs pour flacon et 8 tampons alcoolisés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amans
Belgique

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malte
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Irlande

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

7. Instructions d'utilisation

Cette rubrique est divisée selon les sous-rubriques suivantes :

- a. **Introduction**
- b. **Préparation de l'injection**
- c. **Préparation de la dose d'Enbrel pour l'injection**
- d. **Addition du solvant**
- e. **Aspiration de la solution d'Enbrel à partir du flacon**
- f. **Mise en place de l'aiguille sur la seringue**
- g. **Choix du site d'injection**
- h. **Préparation du site d'injection et injection de la solution d'Enbrel**
- i. **Mise au rebut du matériel**

a. Introduction

Les instructions qui suivent vous expliquent comment préparer et injecter Enbrel. Veuillez lire ces instructions attentivement et les suivre étape par étape. Le médecin de l'enfant ou son assistant(e) vous expliquera la technique d'injection correcte et la quantité à injecter à l'enfant. Ne tentez pas d'administrer une injection avant d'avoir bien compris le mode de préparation et d'injection du produit.

Cette solution injectable ne doit pas être mélangée dans la même seringue ou le même flacon avec un autre médicament. Voir rubrique 5 pour les instructions sur comment conserver Enbrel.

b. Préparation de l'injection

- Lavez-vous les mains soigneusement.
- Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée.
- Le coffret de traitement doit contenir les éléments énumérés ci-dessous. (Dans le cas contraire, n'utilisez pas le coffret et contactez votre pharmacien). Utilisez uniquement les éléments cités. **Ne PAS** utiliser d'autre seringue.

1 Flacon d'Enbrel

1 Seringue pré-remplie contenant un solvant limpide et incolore (eau pour préparations injectables)

1 Aiguille

1 Adaptateur pour flacon

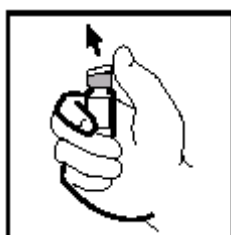
2 Tampons imbibés d'alcool

- Vérifiez les dates de péremption sur l'étiquette du flacon et sur l'étiquette de la seringue. Ils ne doivent pas être utilisés au-delà du mois et de l'année indiqués.

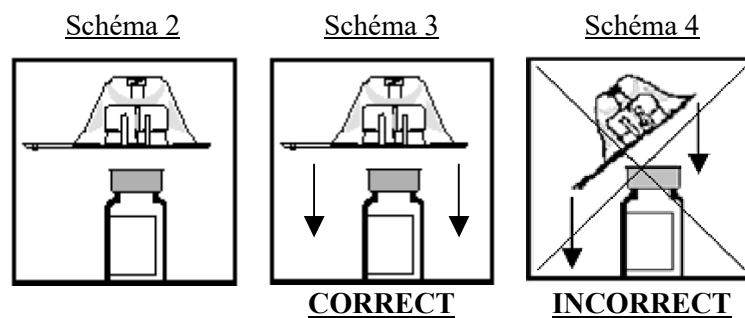
c. Préparation de la dose d'Enbrel pour l'injection

- Sortez les différents éléments du coffret.
- Retirez le capuchon en plastique du flacon d'Enbrel (voir Schéma 1). **Ne PAS** retirer le bouchon gris ou l'opercule en aluminium au sommet du flacon.

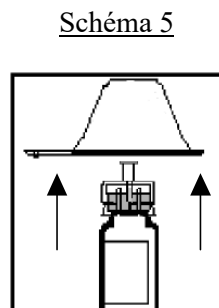
Schéma 1



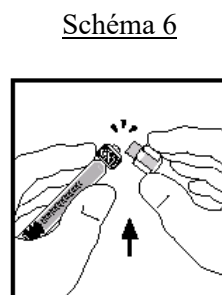
- A l'aide d'un nouveau tampon imbibé d'alcool, nettoyez le bouchon gris du flacon d'Enbrel. Une fois nettoyé, ne touchez pas le bouchon avec les doigts et veillez à ce qu'il n'entre pas en contact avec d'autres surfaces.
- Posez le flacon verticalement sur une surface plane et propre.
- Retirez le papier protecteur de l'emballage de l'adaptateur pour flacon.
- Placez l'adaptateur pour flacon, toujours dans son emballage plastique, sur le haut du flacon d'Enbrel, de telle manière que la pointe de l'adaptateur pour flacon soit centrée à l'intérieur du cercle dessiné sur le haut du bouchon du flacon (voir Schéma 2).
- D'une main, tenez fermement le flacon sur la surface plane. De l'autre main, **POUSSEZ BIEN VERTICALEMENT ET FERMEMENT** l'étui de l'adaptateur vers le bas jusqu'à ce que vous sentiez que la pointe de l'adaptateur a pénétré dans le bouchon du flacon et que vous **SENTIEZ ET ENTENDIEZ LE BORD DE L'ADAPTATEUR SE BLOQUER A SA PLACE** (voir Schéma 3). **Ne PAS** pousser l'adaptateur en formant un angle (voir Schéma 4). Il est important que la pointe de l'adaptateur pour flacon pénètre complètement dans le bouchon du flacon.



- Pendant que vous tenez le flacon d'une main, retirez l'emballage plastique de l'adaptateur pour flacon (voir Schéma 5).



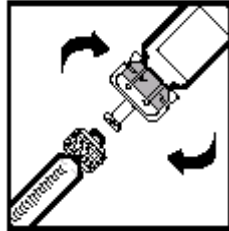
- Retirez l'embout protecteur à l'extrémité de la seringue en cassant l'embout blanc au niveau des perforations. Pour cela, tenez le col de l'embout blanc tout en saisissant le bout du capuchon blanc avec l'autre main et en le pliant vers le bas puis vers le haut jusqu'à ce qu'il se casse (voir Schéma 6). **Ne PAS enlever le col blanc qui reste sur la seringue.**



- N'utilisez pas la seringue si l'embout entre l'extrémité et le col a déjà été cassé. Utilisez alors un autre coffret.

- Tenir le corps en verre de la seringue (pas le col blanc) dans une main, et l'adaptateur pour flacon (pas le flacon) dans l'autre, fixez la seringue à l'adaptateur pour flacon en insérant son extrémité dans l'ouverture de l'adaptateur et tournez dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit complètement vissée (voir Schéma 7).

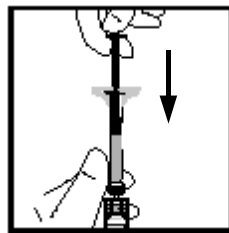
Schéma 7



d. Addition du solvant

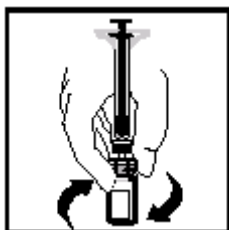
- En maintenant le flacon à la verticale sur la surface plane, enfoncez TRES LENTEMENT le piston jusqu'à ce que tout le solvant contenu dans la seringue soit passé dans le flacon, ceci afin d'éviter la formation de mousse (grand nombre de bulles d'air) (voir Schéma 8).
- Une fois que le solvant est ajouté à Enbrel, le piston peut remonter par lui-même. Cela est dû à la pression de l'air et n'est pas une anomalie.

Schéma 8



- Avec la seringue encore attachée, faites tourner doucement le flacon pendant quelques secondes afin de dissoudre la poudre (voir Schéma 9). **Ne PAS** secouer le flacon. Attendez que la poudre soit complètement dissoute (généralement moins de 10 minutes). La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle ou brun pâle, sans amas, flocons ou particules visibles. Il se peut qu'une certaine quantité de mousse blanche reste dans le flacon - c'est normal. **Ne PAS** utiliser Enbrel si la poudre dans le flacon ne s'est pas complètement dissoute en 10 minutes. Recommencez l'opération avec un autre coffret de traitement.

Schéma 9

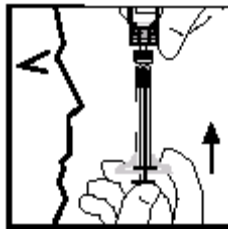


e. Aspiration de la solution d'Enbrel à partir du flacon

- Le médecin et/ou son assistant(e) doivent vous avoir expliqué la quantité correcte de solution à retirer du flacon. Si le médecin n'a pas donné ces instructions, veuillez le/la contacter.
- En laissant toujours la seringue attachée au flacon et à l'adaptateur du flacon, retournez le flacon, à hauteur des yeux. Poussez le piston sur toute la longueur de la seringue (voir Schéma

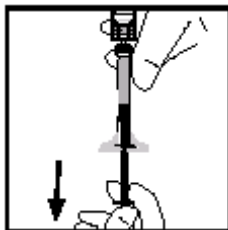
10).

Schéma 10



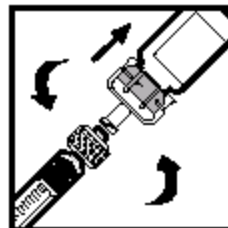
- Puis, tirez lentement le piston de manière à aspirer le liquide dans la seringue (voir Schéma 11). Retirez seulement la quantité de liquide indiquée par le médecin de votre enfant. Après avoir aspiré la solution d'Enbrel dans la seringue, il peut y avoir de l'air dans la seringue. Cela n'est pas un problème car l'air sera retiré lors d'une étape ultérieure.

Schéma 11



- Avec le flacon maintenu à l'envers, dévissez la seringue de l'adaptateur pour flacon en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (voir Schéma 12).

Schéma 12



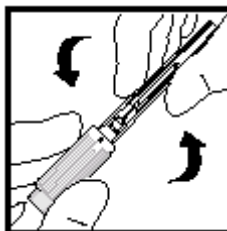
- Placez la seringue remplie sur la surface plane et propre. S'assurer que l'extrémité ne touche rien. Faites attention à ne pas pousser sur le piston.

f. Mise en place de l'aiguille sur la seringue

- L'aiguille a été mise dans un emballage plastique pour la conserver stérile.
- Pour ouvrir l'étui en plastique, tenez d'une main l'extrémité courte et large. Placez l'autre main sur la partie longue de l'étui.

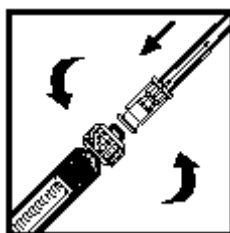
- Pour libérer l'aiguille, pliez vers le bas puis vers le haut l'extrémité la plus grande jusqu'à ce que l'étui casse (voir Schéma 13).

Schéma 13



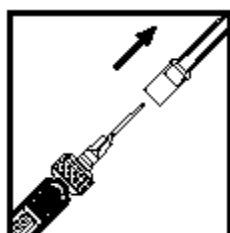
- Une fois l'étui cassé, retirez l'extrémité courte et large de l'étui en plastique.
- L'aiguille doit rester dans la partie longue de l'emballage.
- En tenant l'aiguille et l'étui dans une main, prenez la seringue et insérez l'extrémité de celle-ci dans l'ouverture de l'aiguille.
- Attachez la seringue à l'aiguille en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit complètement vissée (voir Schéma 14).

Schéma 14



- Retirez le protège-aiguille d'un mouvement ferme, dans l'axe de la seringue, en veillant à ne pas toucher l'aiguille avec les doigts et évitez tout contact de l'aiguille avec d'autres surfaces (voir Schéma 15). Faites attention à ne pas tordre le capuchon durant la manipulation pour ne pas endommager l'aiguille.

Schéma 15



- En tenant la seringue à la verticale, aiguille vers le haut, retirez les bulles d'air en poussant lentement sur le piston jusqu'à ce que l'air soit évacué (voir Schéma 16).

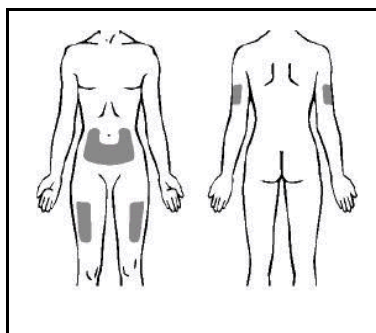
Schéma 16



g. Choix du site d'injection

- Les trois sites d'injections recommandés pour Enbrel sont : (1) le devant du milieu des cuisses ; (2) l'abdomen, à l'exception d'une zone d'environ 5 cm tout autour du nombril ; et (3) la zone arrière du haut des bras (voir Schéma 17). Si vous vous injectez vous-même le produit, n'utilisez pas la zone arrière du haut du bras.

Schéma 17



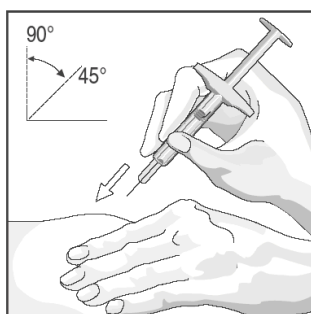
- Changez de site pour chaque nouvelle injection. Veillez à pratiquer la nouvelle injection à au moins 3 cm du site d'une injection antérieure. **Ne PAS** injecter dans des régions où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée. Evitez les régions avec des cicatrices ou des marques (Il peut s'avérer utile de noter l'emplacement des injections antérieures).
- Si votre enfant a un psoriasis, vous devez essayer de ne pas réaliser l'injection directement dans les régions où la peau est bombée, épaisse, rouge ou couverte de squames (« lésions de la peau psoriasique »).

h. Préparation du site d'injection et injection de la solution d'Enbrel

- Frottez la peau au niveau du site prévu de l'injection d'Enbrel avec un tampon alcoolisé suivant un mouvement circulaire. **Ne PAS** toucher à nouveau cette zone avant d'avoir pratiqué l'injection.
- Quand la surface de peau préparée est sèche, pincez et maintenez-la fermement d'une main. De l'autre main, tenez la seringue comme un crayon.
- D'un mouvement court et rapide, enfoncez l'aiguille jusqu'au bout dans la peau selon un angle compris entre 45° et 90° (voir Schéma 18). Avec l'expérience, vous trouverez l'angle

d'injection le plus approprié pour votre enfant. Faites attention de ne pas enfoncer l'aiguille dans la peau trop lentement, ou avec trop de force.

Schéma 18



- Lorsque l'aiguille est complètement insérée dans la peau, relâchez la peau que vous tenez. De votre main libre, maintenez la seringue près de la base pour la stabiliser. Ensuite, enfoncez le piston pour injecter toute la solution à un rythme **lent**, régulier (voir Schéma 19).

Schéma 19



- Lorsque la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau en veillant à conserver le même angle que lors de son introduction.
- Pressez un tampon de coton sur le site de l'injection pendant 10 secondes. Un saignement léger peut survenir. **Ne PAS** frotter le site de l'injection. Si vous le désirez, vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un pansement.

i. Mise au rebut du matériel

- La seringue et les aiguilles ne doivent **JAMAIS** être réutilisées. Eliminer la seringue et les aiguilles conformément aux instructions de votre médecin, du personnel infirmier ou du pharmacien.

Si vous avez des questions, veuillez les poser à un médecin, un membre du personnel infirmier ou un pharmacien connaissant bien Enbrel.

Notice : Information de l'utilisateur

Enbrel 25 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose etanercept

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une Carte Patient qui comportera des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament a été prescrit pour vous ou un enfant dont vous avez la charge. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de l'enfant dont vous avez la charge.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

Les informations de cette notice sont organisées selon les 6 rubriques suivantes :

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Enbrel
3. Comment utiliser Enbrel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Enbrel
6. Contenu de l'emballage et autres informations (voir les instructions d'utilisation)

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine de l'organisme qui provoque une inflammation. Enbrel agit en réduisant l'inflammation associée à certaines maladies.

Chez les adultes (âgés de 18 ans et plus), Enbrel peut être utilisé dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde** modérée à sévère, du **rhumatisme psoriasique**, de la **spondyloarthrite axiale** sévère, y compris de la **spondylarthrite ankylosante**, et du **psoriasis** modéré à sévère — dans chacun de ces cas, quand les autres traitements communément utilisés n'ont pas fait suffisamment d'effet ou ne vous conviennent pas.

Pour la polyarthrite rhumatoïde, Enbrel est habituellement utilisé en association avec le méthotrexate, cependant, il peut aussi être utilisé seul si le traitement par méthotrexate n'est pas approprié pour vous. Qu'il soit utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, Enbrel peut ralentir la destruction de vos articulations causée par la polyarthrite rhumatoïde et améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec des atteintes articulaires multiples, Enbrel peut améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales. Chez les patients ayant des articulations gonflées ou douloureuses de façon multiple et symétrique (mains, poignets et pieds), Enbrel peut ralentir la destruction structurale de ces articulations causée par la maladie.

Enbrel est également prescrit dans le traitement des maladies suivantes chez l'enfant et l'adolescent :

- Pour les types suivants d'arthrite juvénile idiopathique en cas de réponse inadéquate au méthotrexate ou chez ceux qui ne peuvent pas en prendre :
 - Polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et oligoarthrite extensive chez les patients à partir de l'âge de 2 ans
 - Arthrite psoriasique chez les patients à partir de l'âge de 12 ans
- Pour l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate à d'autres traitements largement utilisés ou quand ils ne peuvent pas les prendre
- Psoriasis sévère chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse inadéquate à (ou qui ne peuvent pas prendre) un traitement par photothérapie ou autres traitements systémiques.

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

N'utilisez jamais Enbrel

- si vous, ou l'enfant dont vous avez la charge, êtes allergique à l'etanercept ou à l'un des autres composants contenus dans Enbrel (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel et contactez immédiatement votre médecin ;
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin ;
- si vous ou l'enfant avez une infection, quelle qu'elle soit. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Enbrel.

- **Réactions allergiques** : si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel et contactez immédiatement votre médecin.
- **Infections/intervention chirurgicale** : si vous ou l'enfant développez une nouvelle infection, ou devez subir une intervention chirurgicale importante, votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel.
- **Infections/diabète** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'infections récidivantes ou si vous ou l'enfant souffrez d'un diabète ou d'autres maladies augmentant le risque d'infection.
- **Infections/surveillance** : veuillez informer votre médecin de tout voyage récent en dehors de l'Europe. Si vous ou l'enfant développez des symptômes d'infection tels qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin pourra décider de continuer à vous suivre ou à suivre l'enfant, pour détecter la présence d'éventuelles infections, après que vous ou l'enfant ayez arrêté d'utiliser Enbrel.
- **Tuberculose** : étant donné que des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter Enbrel. Ceci comprend un entretien médical approfondi, une radio des poumons et un test tuberculique. La réalisation de ces tests devra être reportée sur la Carte Patient. Il est très important de dire à votre médecin si vous ou l'enfant avez déjà contracté la tuberculose ou avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (tels que toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre légère) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez en informer immédiatement votre médecin.

- **Hépatite B** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez ou avez déjà eu une hépatite B. Votre médecin devra effectuer un test de dépistage d'une infection par hépatite B avant que vous ou l'enfant ne commenciez le traitement par Enbrel. Le traitement par Enbrel peut entraîner la réactivation de l'hépatite B chez les patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B. Si cela se produit, vous devez arrêter d'utiliser Enbrel.
- **Hépatite C** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une hépatite C. Votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel au cas où l'infection s'aggraverait.
- **Troubles sanguins** : consultez immédiatement votre médecin si vous ou l'enfant avez des signes ou symptômes tels que fièvre persistante, maux de gorge, ecchymoses (bleus), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence de troubles sanguins pouvant mettre la vie en danger et pouvant nécessiter un arrêt d'Enbrel.
- **Troubles du système nerveux ou de la vue** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une sclérose en plaques, une névrite optique (inflammation des nerfs des yeux) ou une myélite transverse (inflammation de la moelle épinière). Votre médecin déterminera si Enbrel est un traitement approprié.
- **Insuffisance cardiaque congestive** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, car Enbrel nécessite alors d'être utilisé avec prudence.
- **Cancer** : avant de recevoir Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous présentez ou avez présenté un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer.
Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et dont l'affection dure depuis longtemps peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome.
Les enfants et les adultes prenant Enbrel peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer.
Certains enfants ou adolescents qui ont reçu Enbrel ou d'autres médicaments qui agissent de la même manière qu'Enbrel ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui ont parfois entraîné le décès.
Certains patients recevant Enbrel ont développé des cancers cutanés. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect de votre peau ou de celle de l'enfant ou d'excroissances sur votre peau ou celle de l'enfant.
- **Varicelle** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposé à la varicelle lors de l'utilisation d'Enbrel. Votre médecin décidera si un traitement préventif de la varicelle est approprié.
- **Latex** : le protège-aiguille est fabriqué en latex (caoutchouc naturel sec). Contactez votre médecin avant d'utiliser Enbrel si le protège-aiguille doit être manipulé par, ou si Enbrel doit être administré à, une personne présentant une hypersensibilité (allergie) connue ou potentielle au latex.
- **Abus d'alcool** : Enbrel ne doit pas être utilisé pour le traitement des hépatites dues à l'abus d'alcool. Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez ou avez eu des problèmes d'abus d'alcool.
- **Granulomatose de Wegener** : Enbrel n'est pas recommandé pour le traitement de la granulomatose de Wegener, une maladie inflammatoire rare. Si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez une granulomatose de Wegener, parlez-en à votre médecin.
- **Médicaments anti-diabétiques** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez un diabète ou prenez des médicaments pour traiter le diabète. Votre médecin pourra décider, si besoin, de diminuer le traitement antidiabétique pendant le traitement par Enbrel.

Enfants et adolescents

Vaccinations : dans la mesure du possible, les enfants doivent avoir leurs vaccinations mises à jour avant d'utiliser Enbrel. Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Enbrel. Veuillez consulter le médecin de l'enfant sur ce point avant de faire vacciner l'enfant.

Enbrel ne doit normalement pas être utilisé chez les enfants atteints de polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive âgés de moins de 2 ans, ou chez les enfants atteints d'arthrite liée à l'enthésite ou d'arthrite psoriasique âgés de moins de 12 ans, ou chez les enfants atteints de psoriasis âgés de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Enbrel

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou l'enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament (y compris l'anakinra, l'abatacept ou la sulfasalazine), même ceux obtenus sans ordonnance. Vous ou l'enfant ne devez pas utiliser Enbrel avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept.

Grossesse et allaitement

Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Vous devez consulter votre médecin si vous débutez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

En effet, en cas d'exposition à Enbrel pendant la grossesse, votre bébé peut être exposé à un risque accru d'infection. De plus, une étude a montré une augmentation de la fréquence des malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse, en comparaison avec les mères qui n'avaient pas reçu Enbrel ou d'autres médicaments similaires (anti-TNF). Les types de malformations congénitales rapportés ne présentaient pas de profil particulier. Une autre étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse. Votre médecin vous aidera à déterminer si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques éventuels pour votre bébé.

Adressez-vous à votre médecin si vous souhaitez allaiter pendant votre traitement par Enbrel. Il est important que vous informiez les médecins de votre bébé et les autres professionnels de santé de l'utilisation d'Enbrel pendant la grossesse et l'allaitement, avant que votre bébé ne reçoive un vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation d'Enbrel ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Enbrel contient du sodium

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

3. Comment utiliser Enbrel

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous avez l'impression que l'effet d'Enbrel est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La cartouche distributrice de dose est disponible en dosages de 25 mg et 50 mg.

Posologie pour les patients adultes (âgés de 18 ans et plus)

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante

La dose habituelle est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin pourra déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

Psoriasis en plaques

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg peuvent être administrés deux fois par semaine jusqu'à 12 semaines, suivis par 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez prendre Enbrel et si une reprise du traitement est nécessaire selon votre réponse au traitement. Si Enbrel n'a pas d'effet sur votre maladie après 12 semaines, votre médecin pourra vous dire d'arrêter le traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose et la fréquence d'administration adaptées à l'enfant et à l'adolescent dépendront de son poids et de sa maladie. Votre médecin déterminera la dose adaptée à l'enfant et prescrira le dosage approprié d'Enbrel (10 mg, 25 mg ou 50 mg).

Chez les patients atteints de polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive à partir de l'âge de 2 ans, ou chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite ou d'arthrite psoriasique à partir de l'âge de 12 ans, la dose usuelle est 0,4 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 25 mg), administré deux fois par semaine, ou 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), administré une fois par semaine.

Chez les patients atteints de psoriasis à partir de 6 ans, la dose usuelle est de 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), et doit être donnée une fois par semaine. Si Enbrel n'a pas d'effet sur l'état de l'enfant après 12 semaines, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre ce médicament.

Le médecin vous donnera des instructions détaillées pour la préparation et la mesure de la bonne dose.

Mode et voie d'administration

Enbrel est administré par une injection sous la peau (par injection sous-cutanée).

Enbrel peut être pris avec ou sans aliments ou boissons.

Des instructions détaillées sur la façon d'injecter Enbrel sont fournies dans les « Instructions d'utilisation ». Ne pas mélanger la solution d'Enbrel avec un autre médicament.

Pour vous aider à vous en rappeler, il peut être utile de cocher sur un calendrier le(s) jour(s) de la semaine où Enbrel doit être administré.

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû (en injectant une trop grande dose en une seule fois ou en l'utilisant trop fréquemment), veuillez en parler à un médecin ou à un pharmacien immédiatement. N'oubliez pas de prendre la boîte du médicament avec vous, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'injecter Enbrel

Si vous oubliez une dose, vous devez l'injecter dès que possible, à moins que la prochaine dose soit programmée le jour suivant, auquel cas vous ne devez pas faire d'injection de la dose oubliée. Continuez ensuite à injecter le médicament aux jours habituels. Si vous oubliez de faire une injection jusqu'au jour où la dose suivante doit être injectée, n'administrez pas une dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser Enbrel

Vos symptômes peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Si l'un des effets indésirables suivants survient, ne pas poursuivre l'administration d'Enbrel. Veuillez en parler à votre médecin immédiatement, ou aller au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

- Troubles de la déglutition ou de la respiration
- Gonflement du visage, de la gorge, des mains ou des pieds
- Sentiment de nervosité ou d'anxiété, sensations pulsatiles ou élancements, rougeur soudaine de la peau et/ou sensation de chaleur
- Éruption cutanée sévère, démangeaisons ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui démangent souvent)

Les réactions allergiques graves sont rares. Cependant, l'un des symptômes ci-dessus peut indiquer une réaction allergique à Enbrel. Vous devez donc chercher une assistance médicale immédiate.

Effets indésirables graves

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, vous ou l'enfant pouvez nécessiter une assistance médicale urgente.

- Signes d'**infections graves**, tels que fièvre élevée pouvant être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations.
- Signes de **troubles sanguins**, tels que saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur.
- Signes de **troubles du système nerveux**, tels que engourdissements ou fourmillements, troubles de la vision, douleurs oculaires, ou apparition de faiblesse dans les bras ou les jambes.
- Signes d'**insuffisance cardiaque** ou d'**aggravation d'une insuffisance cardiaque**, tels que fatigue ou essoufflement à l'activité, gonflement des chevilles, sensation de gonflement dans le cou ou l'abdomen, essoufflement nocturne ou toux, coloration bleuâtre des ongles ou des lèvres.
- **Signes de cancers** : les cancers peuvent affecter toutes les parties du corps y compris la peau et le sang, et les signes possibles dépendent du type et de la localisation du cancer. Ces signes peuvent inclure une perte de poids, de la fièvre, un gonflement (avec ou sans douleur), une toux persistante, une présence de bosses ou d'excroissances sur la peau.

- Signes de **réactions auto-immunes** (dans lesquelles les anticorps fabriqués sont dirigés contre les tissus sains du corps) tels que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormale.
- Signes de lupus ou de syndrome de type lupus, tels que fluctuations du poids, éruption persistante, fièvre, douleur des articulations et des muscles, ou fatigue.
- Signes d'une **inflammation des vaisseaux sanguins**, tels que douleur, fièvre, rougeur ou sensation de chaleur de la peau, ou démangeaisons.

Ce sont des effets indésirables rares ou peu fréquents, mais ce sont des affections graves (pouvant être fatales dans de rares cas). Si ces signes apparaissent, veuillez appeler votre médecin immédiatement ou vous rendre au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous et sont listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :
Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections des voies urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses (bleus), rougeur, démangeaisons, douleur et gonflement) (elles sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement ; certains patients ont présenté une réaction au site d'injection le plus récent) ; et maux de tête.
- **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :
Réactions allergiques ; fièvre ; éruption cutanée ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'auto-anticorps).
- **Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :
Infections graves (y compris pneumonies, infection des tissus cutanés profonds, infections des articulations, infection du sang et infections diverses) ; aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive ; faible nombre de globules rouges, faible nombre de globules blancs, faible nombre de neutrophiles (un type de globule blanc) ; faible nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angioœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui, souvent, démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation) ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes ; valeurs élevées lors des tests sanguins hépatiques (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, des résultats élevés lors des tests sanguins hépatiques sont apparus fréquemment) ; crampes et douleurs abdominales, diarrhée, perte de poids ou sang dans les selles (signes de problèmes intestinaux).
- **Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé sévère de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; mélanome (un type de cancer cutané) ; baisse de l'ensemble des globules rouges, globules blancs et plaquettes ; troubles du système nerveux (avec une faiblesse musculaire sévère et des signes et symptômes similaires à ceux de la sclérose en plaques ou d'une inflammation des nerfs des yeux ou de la moelle épinière) ; tuberculose ; nouvelle apparition d'une insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations et fatigue) ; éruption cutanée pouvant conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; réactions lichénoïdes (éruption cutanée violette-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses) ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune ; chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence est « peu fréquent ») ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose) ; inflammation ou lésion des poumons (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence d'inflammation ou de lésion des poumons est « peu fréquent »).

- **Très rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :
Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.
- **Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; sarcome de Kaposi (un cancer rare lié à l'infection par l'herpès virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau) ; activation excessive de globules blancs associée à une inflammation (syndrome d'activation macrophagique) ; réapparition d'une hépatite B (une infection du foie) ; lésions des filtres très fins à l'intérieur des reins entraînant un mauvais fonctionnement des reins (glomérulonéphrite), aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (inflammation et faiblesse musculaires associées à une éruption cutanée).

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables et leurs fréquences observées chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux décrits ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Enbrel

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Conserver la cartouche distributrice de dose dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après avoir pris une cartouche distributrice de dose du réfrigérateur, attendez environ 15-30 minutes afin que la solution d'Enbrel dans la cartouche distributrice de dose atteigne la température ambiante. Ne pas chauffer d'une quelconque façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Les cartouches distributrices de dose peuvent être conservées à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 4 semaines maximum, à l'abri de la lumière ; après quoi elles ne doivent pas être mises à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être éliminé s'il n'est pas utilisé dans les quatre semaines suivant le retrait du réfrigérateur. Il est recommandé de noter à quelle date la cartouche distributrice de dose d'Enbrel est retirée du réfrigérateur et à quelle date Enbrel doit être éliminé (au maximum 4 semaines après le retrait du réfrigérateur).

Examinez la solution contenue dans la cartouche distributrice de dose en regardant à travers la fenêtre d'inspection. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle, et peut contenir des petites particules de protéines blanches ou presque transparentes. Cet aspect est normal pour Enbrel. N'utilisez pas la solution si elle est de couleur anormale, trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes. Si l'aspect de la solution vous préoccupe, contactez votre pharmacien pour obtenir de l'aide.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Enbrel

Enbrel 25 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose

La substance active d'Enbrel est l'etanercept. Chaque cartouche distributrice de dose contient 0,5 ml de solution, fournissant 25 mg d'etanercept.

Les autres composants sont : saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Enbrel et contenu de l'emballage extérieur

Enbrel est fourni sous forme de solution injectable en cartouche distributrice de dose prête à l'emploi. La cartouche distributrice de dose doit être utilisée avec le dispositif SMARTCLIC. Le dispositif est fourni séparément. La solution est limpide à opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle.

Enbrel 25 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose

Les boîtes contiennent 4, 8 ou 24 cartouches distributrices de dose avec 8, 16 ou 48 tampons alcoolisés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgique

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malte
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Irlande

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Instructions d'utilisation

Enbrel

(etanercept)

25 mg/0,5 ml

Pour injection sous-cutanée uniquement

Informations importantes

- Conservez ces instructions d'utilisation ; il explique, étape par étape, comment préparer et administrer une injection.
- N'utilisez Enbrel qu'après avoir lu et compris ces instructions d'utilisation.
- N'utilisez Enbrel qu'après avoir été formé par votre professionnel de santé.
- Votre cartouche distributrice de dose contient une dose unique d'Enbrel et ne doit être utilisée qu'avec votre dispositif SMARTCLIC.
- La cartouche distributrice de dose et le dispositif SMARTCLIC seront désignés par les termes « cartouche » et « dispositif » dans ces instructions d'utilisation.
- Si c'est la première fois que vous utilisez votre dispositif, assurez-vous de suivre les instructions d'installation figurant dans le manuel d'utilisation fourni séparément. Vous ne pourrez pas utiliser votre dispositif tant que vous n'aurez pas terminé l'installation.
- N'essayez **pas** d'utiliser vos cartouches avec un autre dispositif.
- Ne partagez **pas** vos cartouches ou votre dispositif avec une autre personne.
- Ne secouez **pas** vos cartouches ou votre dispositif contenant une cartouche.
- Ne réutilisez **pas** votre cartouche si le capuchon de l'aiguille a été retiré.
- Évitez de renverser du liquide sur vos cartouches ou votre dispositif. Ne rincez jamais et ne mettez jamais vos cartouches ou votre dispositif sous l'eau.
- Reportez-vous au manuel d'utilisation du dispositif pour accéder aux menus, utiliser une cartouche d'entraînement, l'utilisation avancée et le dépannage des messages d'erreur.

Conservation

- Conservez les cartouches au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Ne congélez **pas** vos cartouches. Ne stockez pas vos cartouches dans votre dispositif.
- Conservez les cartouches dans leur boîte d'origine jusqu'à leur utilisation pour les protéger de la lumière directe du soleil.
- Vous pouvez conserver vos cartouches à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant 4 semaines maximum. Ne les remettez **pas** au réfrigérateur une fois qu'elles ont atteint la température ambiante.
- Conservez vos cartouches et votre dispositif hors de la vue et de la portée des enfants et des adolescents.
- Reportez-vous au manuel d'utilisation de votre dispositif pour savoir comment le ranger et le nettoyer.

Matériel dont vous avez besoin

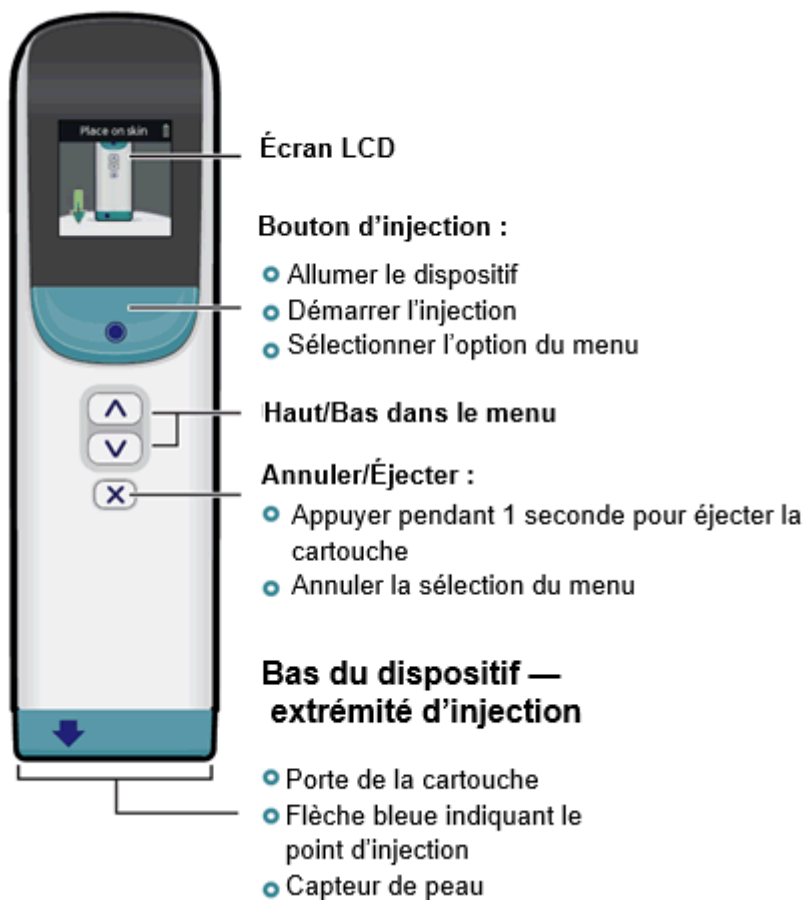
- **Rassemblez** le matériel suivant sur une surface plane et propre :
 - o boîte d'Enbrel contenant les cartouches ;
 - o votre dispositif SMARTCLIC ;
 - o tampons alcoolisés ;
 - o boules de coton ou tampons de gaze propres (non inclus) ;
 - o récipient pour objets tranchants et pointus approprié (non inclus).

- **Ne pas** utiliser si la boîte est tombée ou endommagée.
Remarque : si vous n'avez pas tout ce dont vous avez besoin, demandez à votre professionnel de santé.

Votre dispositif :

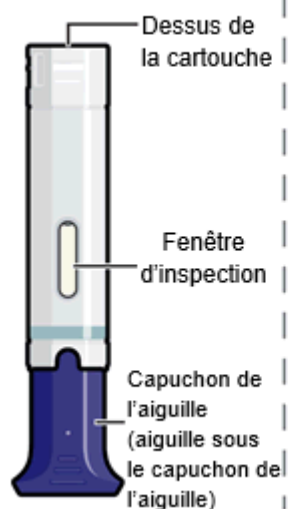
Reportez-vous au manuel d'utilisation pour plus d'informations.

Partie supérieure du dispositif

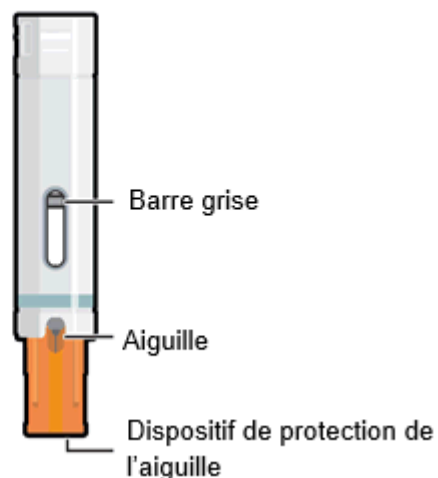


Votre cartouche :

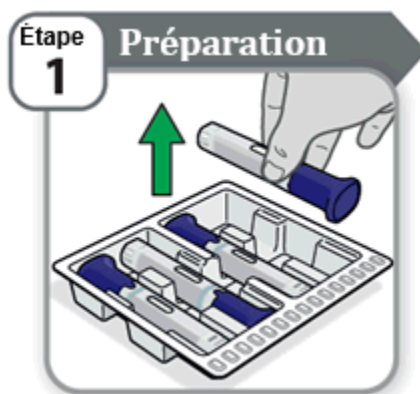
Avant utilisation :



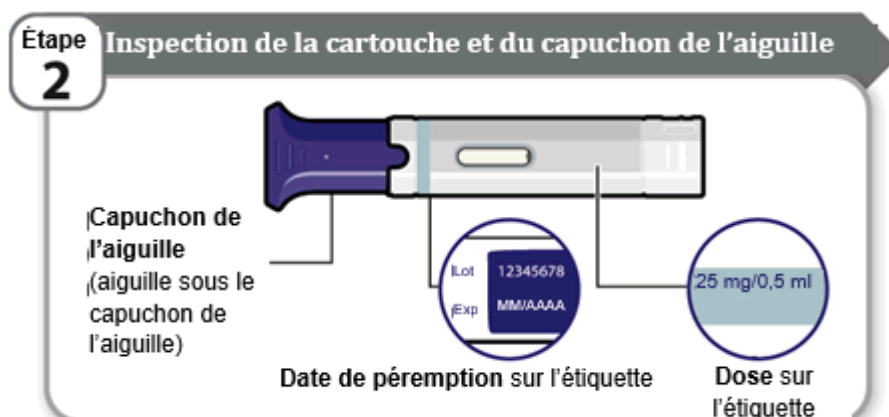
Après utilisation :



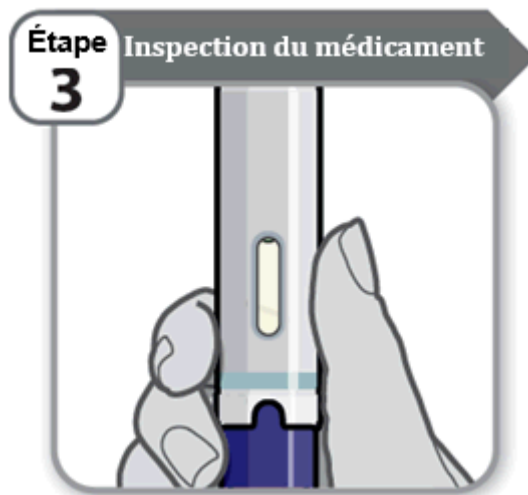
Étapes de préparation



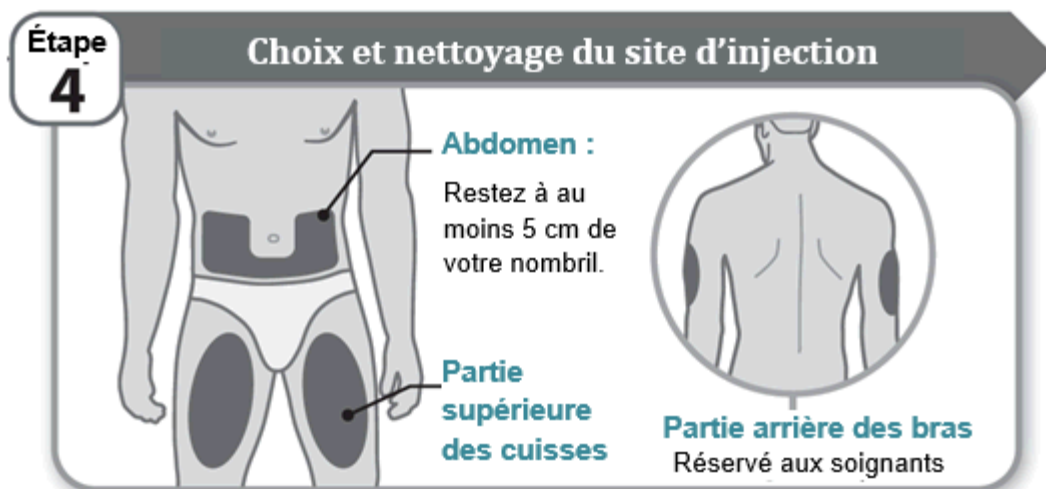
- **Retirez** 1 cartouche du plateau situé à l'intérieur de la boîte.
- **Remettez** la boîte et le plateau avec les cartouches non utilisées dans le réfrigérateur.
- **Lavez** et séchez vos mains.
- Pour une injection plus confortable, laissez votre cartouche à température ambiante pendant environ **15 à 30 minutes**, à l'abri de la lumière directe du soleil. N'utilisez **pas** d'autres méthodes pour réchauffer votre cartouche.



- **Vérifiez** la date de péremption et la dose de médicament imprimées sur l'étiquette. N'utilisez **pas** la cartouche si la date de péremption est dépassée ou si elle ne correspond pas à la dose de médicament qui vous a été prescrite.
- **Inspectez** votre cartouche, ne l'utilisez **pas** si :
 - o elle est tombée, même si elle ne semble pas endommagée ;
 - o elle est endommagée ;
 - o le capuchon de l'aiguille est desserré ;
 - o elle a été congelée ou exposée à la chaleur ;
 - o elle est restée à température ambiante pendant plus de 4 semaines ;
 - o elle a été remise au réfrigérateur après avoir atteint la température ambiante.
- Ne retirez **pas** le capuchon de l'aiguille avant d'y être invité.



- **Inspectez** le médicament à travers la fenêtre d'inspection. Il doit être limpide ou légèrement opalescent, incolore à jaune pâle ou brun pâle, et peut contenir de petites particules de protéines blanches ou presque transparentes, ce qui est normal.
 - N'utilisez **pas** le médicament s'il est de couleur anormale, trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes.
 - Ne secouez **pas** votre cartouche.
- Remarque :** si vous avez des questions concernant votre médicament, contactez votre professionnel de santé.



- **Choisissez toujours** une zone de votre abdomen, de la partie supérieure de vos cuisses ou de la partie arrière du haut de vos bras (réservé aux soignants).
 - **Choisissez** un site d'injection situé à au moins 3 cm de l'endroit où vous avez effectué votre dernière injection et à au moins 5 cm de votre nombril.
 - N'effectuez **pas** l'injection dans les zones osseuses ou les zones de votre peau qui sont lésées, contusionnées, rouges, douloureuses (sensibles) ou indurées. Évitez d'effectuer l'injection dans des zones présentant des cicatrices ou des vergetures.
 - N'effectuez **pas** l'injection à travers vos vêtements.
- Remarque :** si vous souffrez de psoriasis, n'effectuez **pas** l'injection directement dans des plaques ou des lésions cutanées en relief, épaisses, rouges ou squameuses.
- **Nettoyez** votre site d'injection à l'aide du tampon alcoolisé fourni et **laissez sécher**.

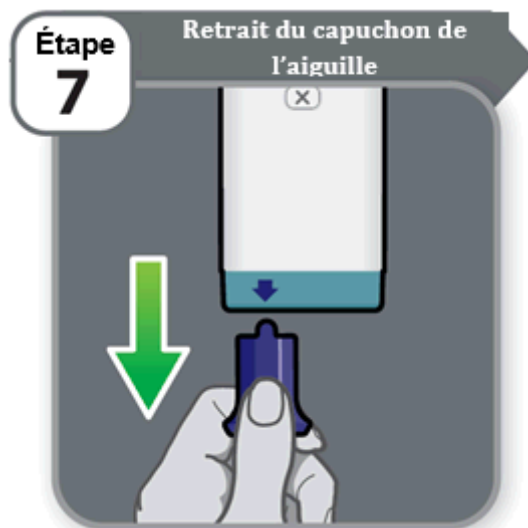


- Nettoyez l'extrémité d'injection de votre dispositif à l'aide du tampon alcoolisé fourni séparément.
- Laissez sécher l'extrémité d'injection avant d'effectuer une injection.

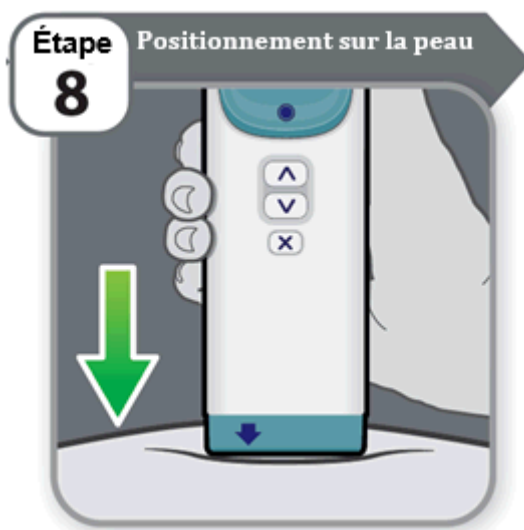
Étapes de l'injection



- Poussez fermement votre cartouche **tout droit** à travers la porte de la cartouche, sans la tourner, jusqu'à ce que vous ne puissiez plus la pousser. Votre dispositif s'allume lorsque votre cartouche est correctement insérée.
- Vérifiez que l'écran affiche 25 mg et que la date de péremption n'est pas dépassée.
Remarque : votre dispositif s'éteint après 90 secondes d'inactivité. Appuyez sur le bouton d'injection et maintenez-le enfoncé pour remettre votre dispositif en marche.



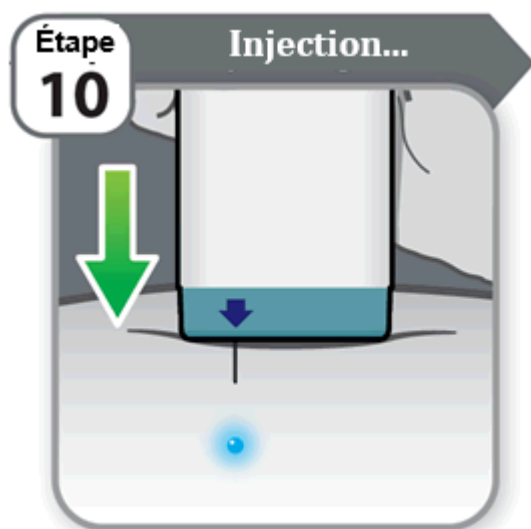
- **Retirez** le capuchon de l'aiguille en le tirant fermement vers le bas.
- **Jetez** le capuchon de l'aiguille dans un récipient pour objets tranchants et pointus approprié.
- **Effectuez l'injection** dès que possible après avoir retiré le capuchon de l'aiguille.
- Ne remplacez **pas** le capuchon de l'aiguille.
Attention : n'insérez **pas** vos doigts dans votre dispositif après avoir retiré le capuchon de l'aiguille pour éviter toute blessure par piqûre d'aiguille.
Remarque : pour annuler l'injection et éjecter votre cartouche, appuyez sur le bouton Annuler/Éjecter (X) pendant 1 seconde.



- **Placez** votre dispositif avec la **flèche bleue** pointant à 90 degrés vers votre site d'injection.
- **Assurez-vous** que vous pouvez voir l'écran de votre dispositif.
- Ne pincez **pas** la peau autour de votre site d'injection.
Attention : si vous laissez tomber votre dispositif alors qu'une cartouche est insérée, éjectez et éliminez votre cartouche.
 Reportez-vous à la page Dépannage du manuel d'utilisation du dispositif.



- **Appuyez** sur le bouton d'injection et **maintenez-le enfoncé** pour commencer votre injection lorsque l'écran vous le demande.
Remarque : vous pouvez relâcher le bouton d'injection après le début de l'injection.



- **Maintenez** votre dispositif contre votre peau et attendez que votre médicament soit injecté.
- **Regardez** l'écran de votre dispositif.
- Ne bougez **pas**, n'inclinez **pas** et ne retirez **pas** votre dispositif de votre peau avant que l'écran ne vous le demande.
Remarque : si vous retirez votre dispositif avant d'y être invité, ne le remettez **pas** sur le site d'injection et n'injectez pas une autre dose. Contactez votre professionnel de santé pour obtenir des conseils.



- **Soulevez et tenez** votre dispositif loin de votre peau. Votre dispositif affiche que votre injection est terminée.
- **Patiencez.** Votre cartouche sera partiellement éjectée par le bas de votre dispositif. Cela peut prendre jusqu'à 10 secondes.
Ne couvrez **pas** le bas de votre dispositif pendant ce temps.
N'insérez **pas** vos doigts dans votre dispositif car l'aiguille sera exposée pendant ce temps.
- Si vous remarquez une tache de sang, appuyez une boule de coton ou une gaze sur le site d'injection jusqu'à ce que le saignement s'arrête. Ne frottez **pas**.



- **Tirez** tout droit sur votre cartouche une fois que votre dispositif l'a partiellement éjectée.
- **Vérifiez** que votre cartouche est vide de médicament et qu'une barre grise est visible dans la fenêtre d'inspection. Si ce n'est pas le cas, vous n'avez peut-être pas reçu votre dose complète. Contactez votre professionnel de santé pour obtenir des conseils.
- Ne réutilisez **pas** votre cartouche et ne la réinsérez pas dans votre dispositif.
- **Éliminez** immédiatement la cartouche usagée dans un récipient pour objets tranchants et pointus approprié, selon les instructions de votre professionnel de santé ou de votre pharmacien et conformément à la législation locale en matière de santé et de sécurité.

--Fin des instructions d'utilisation--

Notice : Information de l'utilisateur

Enbrel 50 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose etanercept

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une Carte Patient qui comportera des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament a été prescrit pour vous ou un enfant dont vous avez la charge. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de l'enfant dont vous avez la charge.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

Les informations de cette notice sont organisées selon les 6 rubriques suivantes :

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Enbrel
3. Comment utiliser Enbrel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Enbrel
6. Contenu de l'emballage et autres informations (voir les instructions d'utilisation)

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quels cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine de l'organisme qui provoque une inflammation. Enbrel agit en réduisant l'inflammation associée à certaines maladies.

Chez les adultes (âgés de 18 ans et plus), Enbrel peut être utilisé dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde** modérée à sévère, du **rhumatisme psoriasique**, de la **spondyloarthrite axiale** sévère, y compris de la **spondylarthrite ankylosante**, et du **psoriasis** modéré à sévère — dans chacun de ces cas, quand les autres traitements communément utilisés n'ont pas fait suffisamment d'effet ou ne vous conviennent pas.

Pour la polyarthrite rhumatoïde, Enbrel est habituellement utilisé en association avec le méthotrexate, cependant, il peut aussi être utilisé seul si le traitement par méthotrexate n'est pas approprié pour vous. Qu'il soit utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, Enbrel peut ralentir la destruction de vos articulations causée par la polyarthrite rhumatoïde et améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec des atteintes articulaires multiples, Enbrel peut améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales. Chez les patients ayant des articulations gonflées ou douloureuses de façon multiple et symétrique (mains, poignets et pieds), Enbrel peut ralentir la destruction structurale de ces articulations causée par la maladie.

Enbrel est également prescrit dans le traitement des maladies suivantes chez l'enfant et l'adolescent :

- Pour les types suivants d'arthrite juvénile idiopathique en cas de réponse inadéquate au méthotrexate ou chez ceux qui ne peuvent pas en prendre :
 - Polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et oligoarthrite extensive chez les patients à partir de l'âge de 2 ans
 - Arthrite psoriasique chez les patients à partir de l'âge de 12 ans
- Pour l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate à d'autres traitements largement utilisés ou quand ils ne peuvent pas les prendre
- Psoriasis sévère chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse inadéquate à (ou qui ne peuvent pas prendre) un traitement par photothérapie ou autres traitements systémiques.

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

N'utilisez jamais Enbrel

- si vous, ou l'enfant dont vous avez la charge, êtes allergique à l'etanercept ou à l'un des autres composants contenus dans Enbrel (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel et contactez immédiatement votre médecin ;
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin ;
- si vous ou l'enfant avez une infection, quelle qu'elle soit. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Enbrel.

- **Réactions allergiques :** si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Enbrel et contactez immédiatement votre médecin.
- **Infections/intervention chirurgicale :** si vous ou l'enfant développez une nouvelle infection, ou devez subir une intervention chirurgicale importante, votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel.
- **Infections/diabète :** veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'infections récidivantes ou si vous ou l'enfant souffrez d'un diabète ou d'autres maladies augmentant le risque d'infection.
- **Infections/surveillance :** veuillez informer votre médecin de tout voyage récent en dehors de l'Europe. Si vous ou l'enfant développez des symptômes d'infection tels qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin pourra décider de continuer à vous suivre ou à suivre l'enfant, pour détecter la présence d'éventuelles infections, après que vous ou l'enfant ayez arrêté d'utiliser Enbrel.
- **Tuberculose :** étant donné que des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter Enbrel. Ceci comprend un entretien médical approfondi, une radio des poumons et un test tuberculique. La réalisation de ces tests devra être reportée sur la Carte Patient. Il est très important de dire à votre médecin si vous ou l'enfant avez déjà contracté la tuberculose ou avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (tels que toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre légère) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez en informer immédiatement votre médecin.

- **Hépatite B** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez ou avez déjà eu une hépatite B. Votre médecin devra effectuer un test de dépistage d'une infection par hépatite B avant que vous ou l'enfant ne commenciez le traitement par Enbrel. Le traitement par Enbrel peut entraîner la réactivation de l'hépatite B chez les patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B. Si cela se produit, vous devez arrêter d'utiliser Enbrel.
- **Hépatite C** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une hépatite C. Votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Enbrel au cas où l'infection s'aggraverait.
- **Troubles sanguins** : consultez immédiatement votre médecin si vous ou l'enfant avez des signes ou symptômes tels que fièvre persistante, maux de gorge, ecchymoses (bleus), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence de troubles sanguins pouvant mettre la vie en danger et pouvant nécessiter un arrêt d'Enbrel.
- **Troubles du système nerveux ou de la vue** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une sclérose en plaques, une névrite optique (inflammation des nerfs des yeux) ou une myélite transverse (inflammation de la moelle épinière). Votre médecin déterminera si Enbrel est un traitement approprié.
- **Insuffisance cardiaque congestive** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, car Enbrel nécessite alors d'être utilisé avec prudence.
- **Cancer** : avant de recevoir Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous présentez ou avez présenté un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer.
Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et dont l'affection dure depuis longtemps peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome.
Les enfants et les adultes prenant Enbrel peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer.
Certains enfants ou adolescents qui ont reçu Enbrel ou d'autres médicaments qui agissent de la même manière qu'Enbrel ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui ont parfois entraîné le décès.
Certains patients recevant Enbrel ont développé des cancers cutanés. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect de votre peau ou de celle de l'enfant ou d'excroissances sur votre peau ou celle de l'enfant.
- **Varicelle** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposé à la varicelle lors de l'utilisation d'Enbrel. Votre médecin décidera si un traitement préventif de la varicelle est approprié.
- **Latex** : le protège-aiguille est fabriqué en latex (caoutchouc naturel sec). Contactez votre médecin avant d'utiliser Enbrel si le protège-aiguille doit être manipulé par, ou si Enbrel doit être administré à, une personne présentant une hypersensibilité (allergie) connue ou potentielle au latex.
- **Abus d'alcool** : Enbrel ne doit pas être utilisé pour le traitement des hépatites dues à l'abus d'alcool. Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez ou avez eu des problèmes d'abus d'alcool.
- **Granulomatose de Wegener** : Enbrel n'est pas recommandé pour le traitement de la granulomatose de Wegener, une maladie inflammatoire rare. Si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez une granulomatose de Wegener, parlez-en à votre médecin.
- **Médicaments anti-diabétiques** : veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez un diabète ou prenez des médicaments pour traiter le diabète. Votre médecin pourra décider, si besoin, de diminuer le traitement antidiabétique pendant le traitement par Enbrel.

Enfants et adolescents

Vaccinations : dans la mesure du possible, les enfants doivent avoir leurs vaccinations mises à jour avant d'utiliser Enbrel. Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Enbrel. Veuillez consulter le médecin de l'enfant sur ce point avant de faire vacciner l'enfant.

Enbrel ne doit normalement pas être utilisé chez les enfants atteints de polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive âgés de moins de 2 ans, ou chez les enfants atteints d'arthrite liée à l'enthésite ou d'arthrite psoriasique âgés de moins de 12 ans, ou chez les enfants atteints de psoriasis âgés de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Enbrel

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou l'enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament (y compris l'anakinra, l'abatacept ou la sulfasalazine), même ceux obtenus sans ordonnance. Vous ou l'enfant ne devez pas utiliser Enbrel avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept.

Grossesse et allaitement

Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Vous devez consulter votre médecin si vous débutez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

En effet, en cas d'exposition à Enbrel pendant la grossesse, votre bébé peut être exposé à un risque accru d'infection. De plus, une étude a montré une augmentation de la fréquence des malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse, en comparaison avec les mères qui n'avaient pas reçu Enbrel ou d'autres médicaments similaires (anti-TNF). Les types de malformations congénitales rapportés ne présentaient pas de profil particulier. Une autre étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales lorsque la mère avait reçu Enbrel pendant la grossesse. Votre médecin vous aidera à déterminer si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques éventuels pour votre bébé.

Adressez-vous à votre médecin si vous souhaitez allaiter pendant votre traitement par Enbrel. Il est important que vous informiez les médecins de votre bébé et les autres professionnels de santé de l'utilisation d'Enbrel pendant la grossesse et l'allaitement, avant que votre bébé ne reçoive un vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation d'Enbrel ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Enbrel contient du sodium

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

3. Comment utiliser Enbrel

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous avez l'impression que l'effet d'Enbrel est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La cartouche distributrice de dose est disponible en dosages de 25 mg et 50 mg.

Posologie pour les patients adultes (âgés de 18 ans et plus)

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante

La dose habituelle est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin pourra déterminer une autre fréquence d'injection

d'Enbrel.

Psoriasis en plaques

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg peuvent être administrés deux fois par semaine jusqu'à 12 semaines, suivis par 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez prendre Enbrel et si une reprise du traitement est nécessaire selon votre réponse au traitement. Si Enbrel n'a pas d'effet sur votre maladie après 12 semaines, votre médecin pourra vous dire d'arrêter le traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose et la fréquence d'administration adaptées à l'enfant et à l'adolescent dépendront de son poids et de sa maladie. Votre médecin déterminera la dose adaptée à l'enfant et prescrira le dosage approprié d'Enbrel (10 mg, 25 mg ou 50 mg).

Chez les patients atteints de polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive à partir de l'âge de 2 ans, ou chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite ou d'arthrite psoriasique à partir de l'âge de 12 ans, la dose usuelle est 0,4 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 25 mg), administré deux fois par semaine, ou 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), administré une fois par semaine.

Chez les patients atteints de psoriasis à partir de 6 ans, la dose usuelle est de 0,8 mg d'Enbrel par kg de poids (jusqu'à un maximum de 50 mg), et doit être donnée une fois par semaine. Si Enbrel n'a pas d'effet sur l'état de l'enfant après 12 semaines, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre ce médicament.

Le médecin vous donnera des instructions détaillées pour la préparation et la mesure de la bonne dose.

Mode et voie d'administration

Enbrel est administré par une injection sous la peau (par injection sous-cutanée).

Enbrel peut être pris avec ou sans aliments ou boissons.

Des instructions détaillées sur la façon d'injecter Enbrel sont fournies dans les « Instructions d'utilisation ». Ne pas mélanger la solution d'Enbrel avec un autre médicament.

Pour vous aider à vous en rappeler, il peut être utile de cocher sur un calendrier le(s) jour(s) de la semaine où Enbrel doit être administré.

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Enbrel que vous n'auriez dû (en injectant une trop grande dose en une seule fois ou en l'utilisant trop fréquemment), veuillez en parler à un médecin ou à un pharmacien immédiatement. N'oubliez pas de prendre la boîte du médicament avec vous, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'injecter Enbrel

Si vous oubliez une dose, vous devez l'injecter dès que possible, à moins que la prochaine dose soit programmée le jour suivant, auquel cas vous ne devez pas faire d'injection de la dose oubliée. Continuez ensuite à injecter le médicament aux jours habituels. Si vous oubliez de faire une injection

jusqu'au jour où la dose suivante doit être injectée, n'administrez pas une dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser Enbrel

Vos symptômes peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Si l'un des effets indésirables suivants survient, ne pas poursuivre l'administration d'Enbrel. Veuillez en parler à votre médecin immédiatement, ou aller au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

- Troubles de la déglutition ou de la respiration
- Gonflement du visage, de la gorge, des mains ou des pieds
- Sentiment de nervosité ou d'anxiété, sensations pulsatiles ou élancements, rougeur soudaine de la peau et/ou sensation de chaleur
- Éruption cutanée sévère, démangeaisons ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui démangent souvent)

Les réactions allergiques graves sont rares. Cependant, l'un des symptômes ci-dessus peut indiquer une réaction allergique à Enbrel. Vous devez donc chercher une assistance médicale immédiate.

Effets indésirables graves

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, vous ou l'enfant pouvez nécessiter une assistance médicale urgente.

- Signes d'**infections graves**, tels que fièvre élevée pouvant être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations.
- Signes de **troubles sanguins**, tels que saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur.
- Signes de **troubles du système nerveux**, tels que engourdissements ou fourmillements, troubles de la vision, douleurs oculaires, ou apparition de faiblesse dans les bras ou les jambes.
- Signes d'**insuffisance cardiaque** ou d'**aggravation d'une insuffisance cardiaque**, tels que fatigue ou essoufflement à l'activité, gonflement des chevilles, sensation de gonflement dans le cou ou l'abdomen, essoufflement nocturne ou toux, coloration bleuâtre des ongles ou des lèvres.
- **Signes de cancers** : les cancers peuvent affecter toutes les parties du corps y compris la peau et le sang, et les signes possibles dépendent du type et de la localisation du cancer. Ces signes peuvent inclure une perte de poids, de la fièvre, un gonflement (avec ou sans douleur), une toux persistante, une présence de bosses ou d'excroissances sur la peau.
- Signes de **réactions auto-immunes** (dans lesquelles les anticorps fabriqués sont dirigés contre les tissus sains du corps) tels que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormale.
- Signes de lupus ou de syndrome de type lupus, tels que fluctuations du poids, éruption persistante, fièvre, douleur des articulations et des muscles, ou fatigue.

- Signes d'une **inflammation des vaisseaux sanguins**, tels que douleur, fièvre, rougeur ou sensation de chaleur de la peau, ou démangeaisons.

Ce sont des effets indésirables rares ou peu fréquents, mais ce sont des affections graves (pouvant être fatales dans de rares cas). Si ces signes apparaissent, veuillez appeler votre médecin immédiatement ou vous rendre au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous et sont listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :
Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections des voies urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses (bleus), rougeur, démangeaisons, douleur et gonflement) (elles sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement ; certains patients ont présenté une réaction au site d'injection le plus récent) ; et maux de tête.
- **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :
Réactions allergiques ; fièvre ; éruption cutanée ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'auto-anticorps).
- **Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :
Infections graves (y compris pneumonies, infection des tissus cutanés profonds, infections des articulations, infection du sang et infections diverses) ; aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive ; faible nombre de globules rouges, faible nombre de globules blancs, faible nombre de neutrophiles (un type de globule blanc) ; faible nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angioœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui, souvent, démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation) ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes ; valeurs élevées lors des tests sanguins hépatiques (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, des résultats élevés lors des tests sanguins hépatiques sont apparus fréquemment) ; crampes et douleurs abdominales, diarrhée, perte de poids ou sang dans les selles (signes de problèmes intestinaux).
- **Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé sévère de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; mélanome (un type de cancer cutané) ; baisse de l'ensemble des globules rouges, globules blancs et plaquettes ; troubles du système nerveux (avec une faiblesse musculaire sévère et des signes et symptômes similaires à ceux de la sclérose en plaques ou d'une inflammation des nerfs des yeux ou de la moelle épinière) ; tuberculose ; nouvelle apparition d'une insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations et fatigue) ; éruption cutanée pouvant conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; réactions lichénoïdes (éruption cutanée violette-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses) ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune ; chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence est « peu fréquent ») ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose) ; inflammation ou lésion des poumons (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence d'inflammation ou de lésion des poumons est « peu fréquent »).
- **Très rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :
Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.
- **Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; sarcome de Kaposi (un cancer rare lié à l'infection par l'herpès virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus

fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau) ; activation excessive de globules blancs associée à une inflammation (syndrome d'activation macrophagique) ; réapparition d'une hépatite B (une infection du foie) ; lésions des filtres très fins à l'intérieur des reins entraînant un mauvais fonctionnement des reins (glomérulonéphrite), aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (inflammation et faiblesse musculaires associées à une éruption cutanée).

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables et leurs fréquences observées chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux décrits ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Enbrel

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Conserver la cartouche distributrice de dose dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après avoir pris une cartouche distributrice de dose du réfrigérateur, attendez environ 15-30 minutes afin que la solution d'Enbrel dans la cartouche distributrice de dose atteigne la température ambiante. Ne pas chauffer d'une quelconque façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Les cartouches distributrices de dose peuvent être conservées à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 4 semaines maximum, à l'abri de la lumière ; après quoi elles ne doivent pas être mises à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être éliminé s'il n'est pas utilisé dans les quatre semaines suivant le retrait du réfrigérateur. Il est recommandé de noter à quelle date la cartouche distributrice de dose d'Enbrel est retirée du réfrigérateur et à quelle date Enbrel doit être éliminé (au maximum 4 semaines après le retrait du réfrigérateur).

Examinez la solution contenue dans la cartouche distributrice de dose en regardant à travers la fenêtre d'inspection. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle, et peut contenir des petites particules de protéines blanches ou presque transparentes. Cet aspect est normal pour Enbrel. N'utilisez pas la solution si elle est de couleur anormale, trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes. Si l'aspect de la solution vous préoccupe, contactez votre pharmacien pour obtenir de l'aide.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Enbrel

Enbrel 50 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose

La substance active d'Enbrel est l'etanercept. Chaque cartouche distributrice de dose contient 1,0 ml de solution, fournissant 50 mg d'etanercept.

Les autres composants sont : saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Enbrel et contenu de l'emballage extérieur

Enbrel est fourni sous forme de solution injectable en cartouche distributrice de dose prête à l'emploi. La cartouche distributrice de dose doit être utilisée avec le dispositif SMARTCLIC. Le dispositif est fourni séparément. La solution est limpide à opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle.

Enbrel 50 mg, solution injectable en cartouche distributrice de dose

Les boîtes contiennent 2, 4 ou 12 cartouches distributrices de dose avec 4, 8 ou 24 tampons alcoolisés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabriquant

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgique

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malte
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Irlande

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti*, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Instructions d'utilisation

Enbrel

(etanercept)

50 mg/1 ml

Pour injection sous-cutanée uniquement

Informations importantes

- Conservez ces instructions d'utilisation ; il explique, étape par étape, comment préparer et administrer une injection.
- N'utilisez Enbrel qu'après avoir lu et compris ces instructions d'utilisation.
- N'utilisez Enbrel qu'après avoir été formé par votre professionnel de santé.
- Votre cartouche distributrice de dose contient une dose unique d'Enbrel et ne doit être utilisée qu'avec votre dispositif SMARTCLIC.
- La cartouche distributrice de dose et le dispositif SMARTCLIC seront désignés par les termes « cartouche » et « dispositif » dans ces instructions d'utilisation.
- Si c'est la première fois que vous utilisez votre dispositif, assurez-vous de suivre les instructions d'installation figurant dans le manuel d'utilisation fourni séparément. Vous ne pourrez pas utiliser votre dispositif tant que vous n'aurez pas terminé l'installation.
- N'essayez **pas** d'utiliser vos cartouches avec un autre dispositif.
- Ne partagez **pas** vos cartouches ou votre dispositif avec une autre personne.
- Ne secouez **pas** vos cartouches ou votre dispositif contenant une cartouche.
- Ne réutilisez **pas** votre cartouche si le capuchon de l'aiguille a été retiré.
- Évitez de renverser du liquide sur vos cartouches ou votre dispositif. Ne rincez jamais et ne mettez jamais vos cartouches ou votre dispositif sous l'eau.
- Reportez-vous au manuel d'utilisation du dispositif pour accéder aux menus, utiliser une cartouche d'entraînement, l'utilisation avancée et le dépannage des messages d'erreur.

Conservation

- Conservez les cartouches au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Ne congélez **pas** vos cartouches. Ne stockez pas vos cartouches dans votre dispositif.
- Conservez les cartouches dans leur boîte d'origine jusqu'à leur utilisation pour les protéger de la lumière directe du soleil.
- Vous pouvez conserver vos cartouches à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant 4 semaines maximum. Ne les remettez **pas** au réfrigérateur une fois qu'elles ont atteint la température ambiante.
- Conservez vos cartouches et votre dispositif hors de la vue et de la portée des enfants et des adolescents.
- Reportez-vous au manuel d'utilisation de votre dispositif pour savoir comment le ranger et le nettoyer.

Matériel dont vous avez besoin

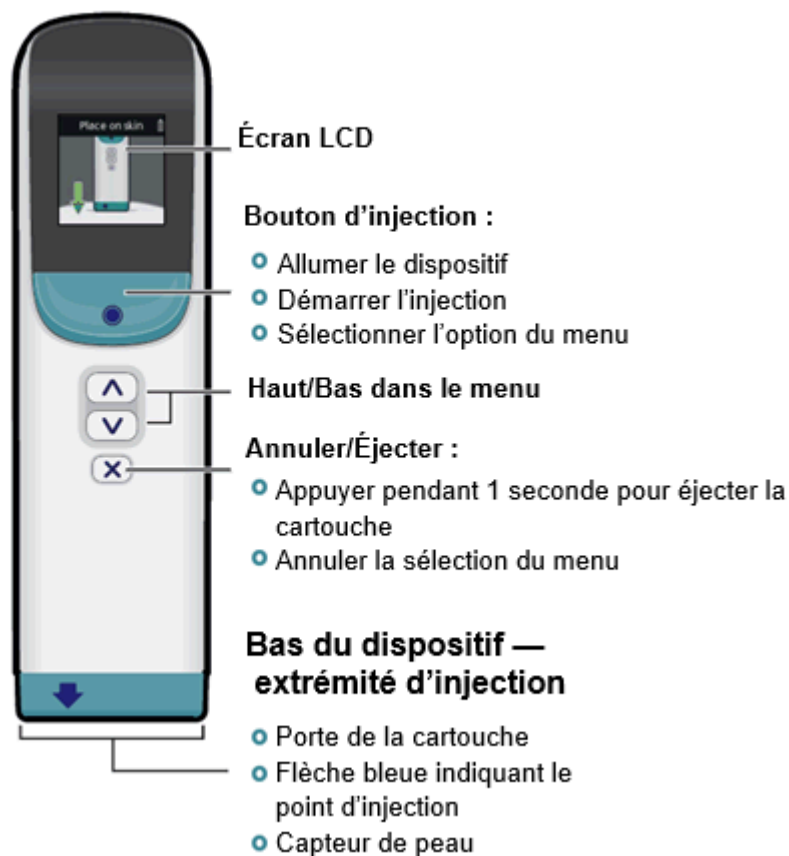
- **Rassemblez** le matériel suivant sur une surface plane et propre :
 - o boîte d'Enbrel contenant les cartouches ;
 - o votre dispositif SMARTCLIC ;
 - o tampons alcoolisés ;
 - o boules de coton ou tampons de gaze propres (non inclus) ;
 - o récipient pour objets tranchants et pointus approprié (non inclus).

- **Ne pas** utiliser si la boîte est tombée ou endommagée.
Remarque : si vous n'avez pas tout ce dont vous avez besoin, demandez à votre professionnel de santé.

Votre dispositif :

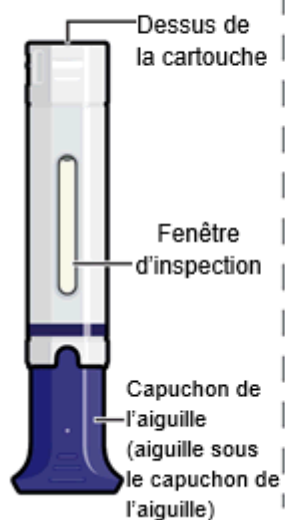
Reportez-vous au manuel d'utilisation pour plus d'informations.

Partie supérieure du dispositif

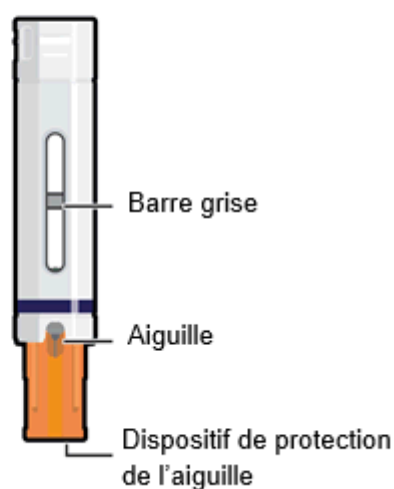


Votre cartouche :

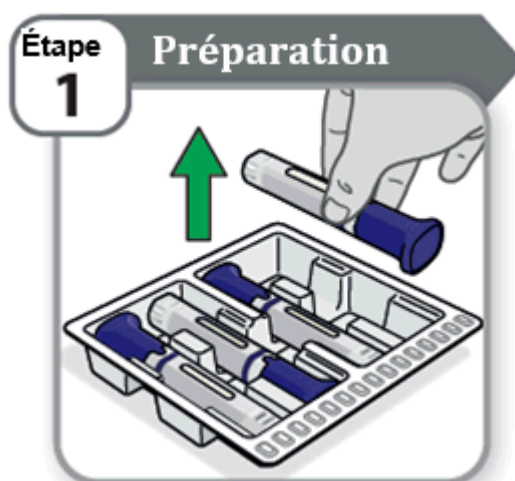
Avant utilisation :



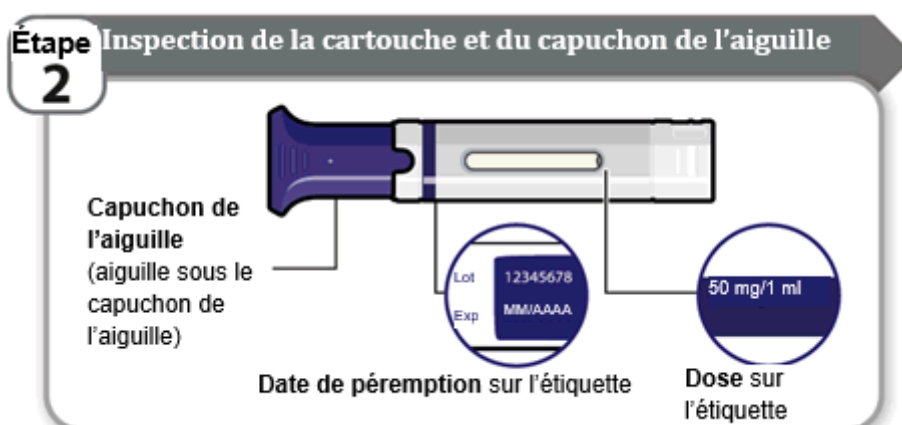
Après utilisation :



Étapes de préparation



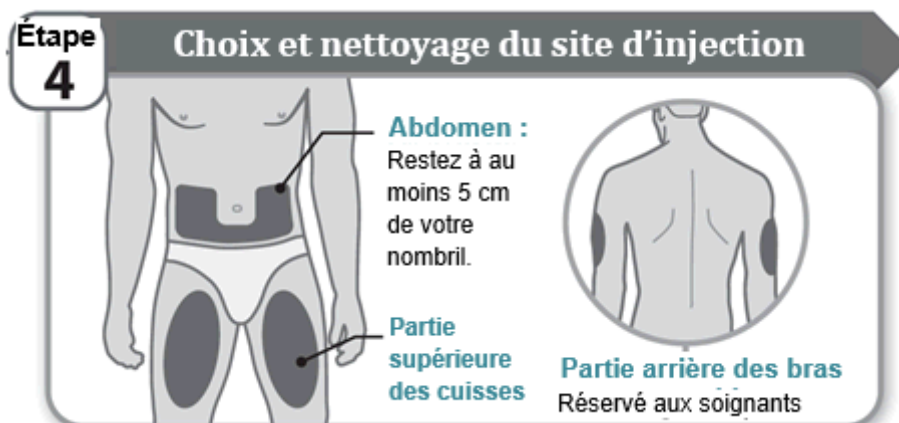
- **Retirez** 1 cartouche du plateau situé à l'intérieur de la boîte.
- **Remettez** la boîte et le plateau avec les cartouches non utilisées dans le réfrigérateur.
- **Lavez** et séchez vos mains.
- Pour une injection plus confortable, laissez votre cartouche à température ambiante pendant environ **15 à 30 minutes**, à l'abri de la lumière directe du soleil. N'utilisez **pas** d'autres méthodes pour réchauffer votre cartouche.



- **Vérifiez** la date de péremption et la dose de médicament imprimées sur l'étiquette. N'utilisez **pas** la cartouche si la date de péremption est dépassée ou si elle ne correspond pas à la dose de médicament qui vous a été prescrite.
- **Inspectez** votre cartouche, ne l'utilisez **pas** si :
 - o elle est tombée, même si elle ne semble pas endommagée ;
 - o elle est endommagée ;
 - o le capuchon de l'aiguille est desserré ;
 - o elle a été congelée ou exposée à la chaleur ;
 - o elle est restée à température ambiante pendant plus de 4 semaines ;
 - o elle a été remise au réfrigérateur après avoir atteint la température ambiante.
- Ne retirez **pas** le capuchon de l'aiguille avant d'y être invité.



- **Inspectez** le médicament à travers la fenêtre d'inspection. Il doit être limpide ou légèrement opalescent, incolore à jaune pâle ou brun pâle, et peut contenir de petites particules de protéines blanches ou presque transparentes, ce qui est normal.
 - N'utilisez **pas** le médicament s'il est de couleur anormale, trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes.
 - Ne secouez **pas** votre cartouche.
- Remarque :** si vous avez des questions concernant votre médicament, contactez votre professionnel de santé.

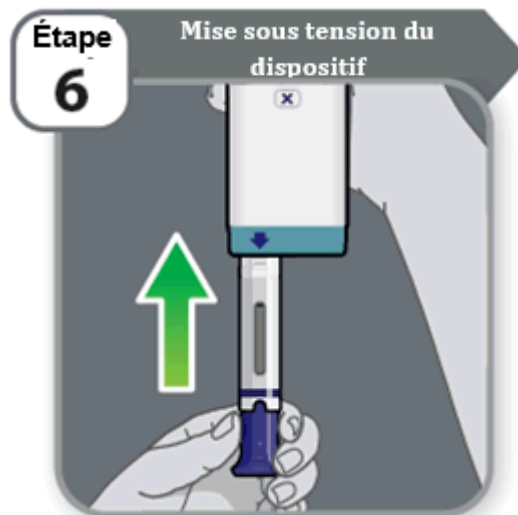


- **Choisissez toujours** une zone de votre abdomen, de la partie supérieure de vos cuisses ou de la partie arrière du haut de vos bras (réservé aux soignants).
 - **Choisissez** un site d'injection situé à au moins 3 cm de l'endroit où vous avez effectué votre dernière injection et à au moins 5 cm de votre nombril.
 - N'effectuez **pas** l'injection dans les zones osseuses ou les zones de votre peau qui sont lésées, contusionnées, rouges, douloureuses (sensibles) ou indurées. Évitez d'effectuer l'injection dans des zones présentant des cicatrices ou des vergetures.
 - N'effectuez **pas** l'injection à travers vos vêtements.
- Remarque :** si vous souffrez de psoriasis, n'effectuez **pas** l'injection directement dans des plaques ou des lésions cutanées en relief, épaisses, rouges ou squameuses.
- **Nettoyez** votre site d'injection à l'aide du tampon alcoolisé fourni et **laissez sécher**.

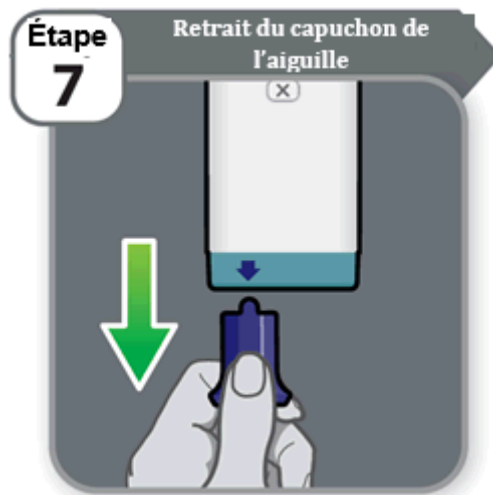


- **Nettoyez** l'extrémité d'injection de votre dispositif à l'aide du tampon alcoolisé fourni séparément.
- **Laissez sécher** l'extrémité d'injection avant d'effectuer une injection.

Étapes de l'injection



- **Poussez** fermement votre cartouche **tout droit** à travers la porte de la cartouche, sans la tourner, jusqu'à ce que vous ne puissiez plus la pousser. Votre dispositif s'allume lorsque votre cartouche est correctement insérée.
- **Vérifiez** que l'écran affiche 50 mg et que la date de péremption n'est pas dépassée.
Remarque : votre dispositif s'éteint après 90 secondes d'inactivité. Appuyez sur le bouton d'injection et maintenez-le enfoncé pour remettre votre dispositif en marche.



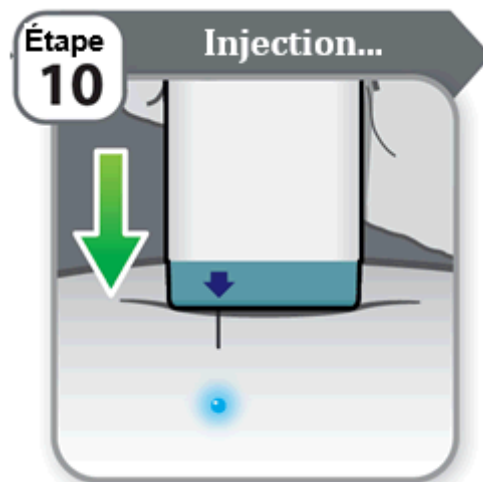
- **Retirez** le capuchon de l'aiguille en le tirant fermement vers le bas.
- **Jetez** le capuchon de l'aiguille dans un récipient pour objets tranchants et pointus approprié.
- **Effectuez l'injection** dès que possible après avoir retiré le capuchon de l'aiguille.
- Ne remplacez **pas** le capuchon de l'aiguille.
Attention : n'insérez **pas** vos doigts dans votre dispositif après avoir retiré le capuchon de l'aiguille pour éviter toute blessure par piqûre d'aiguille.
Remarque : pour annuler l'injection et éjecter votre cartouche, appuyez sur le bouton Annuler/Éjecter (X) pendant 1 seconde.



- **Placez** votre dispositif avec la **flèche bleue** pointant à 90 degrés vers votre site d'injection.
- **Assurez-vous** que vous pouvez voir l'écran de votre dispositif.
- Ne pincez **pas** la peau autour de votre site d'injection.
Attention : si vous laissez tomber votre dispositif alors qu'une cartouche est insérée, éjectez et éliminez votre cartouche.
 Reportez-vous à la page Dépannage du manuel d'utilisation du dispositif.



- **Appuyez** sur le bouton d'injection et **maintenez-le enfoncé** pour commencer votre injection lorsque l'écran vous le demande.
Remarque : vous pouvez relâcher le bouton d'injection après le début de l'injection.



- **Maintenez** votre dispositif contre votre peau et attendez que votre médicament soit injecté.
- **Regardez** l'écran de votre dispositif.
- Ne bougez **pas**, n'inclinez **pas** et ne retirez **pas** votre dispositif de votre peau avant que l'écran ne vous le demande.
Remarque : si vous retirez votre dispositif avant d'y être invité, ne le remettez **pas** sur le site d'injection et n'injectez pas une autre dose. Contactez votre professionnel de santé pour obtenir des conseils.



- **Soulevez et tenez** votre dispositif loin de votre peau. Votre dispositif affiche que votre injection est terminée.
- **Patiencez.** Votre cartouche sera partiellement éjectée par le bas de votre dispositif. Cela peut prendre jusqu'à 10 secondes.
Ne couvrez **pas** le bas de votre dispositif pendant ce temps.
N'insérez **pas** vos doigts dans votre dispositif car l'aiguille sera exposée pendant ce temps.
- Si vous remarquez une tache de sang, appuyez une boule de coton ou une gaze sur le site d'injection jusqu'à ce que le saignement s'arrête. Ne frottez **pas**.



- **Tirez** tout droit sur votre cartouche une fois que votre dispositif l'a partiellement éjectée.
- **Vérifiez** que votre cartouche est vide de médicament et qu'une barre grise est visible dans la fenêtre d'inspection. Si ce n'est pas le cas, vous n'avez peut-être pas reçu votre dose complète. Contactez votre professionnel de santé pour obtenir des conseils.
- Ne réutilisez **pas** votre cartouche et ne la réinsérez pas dans votre dispositif.
- **Éliminez** immédiatement la cartouche usagée dans un récipient pour objets tranchants et pointus approprié, selon les instructions de votre professionnel de santé ou de votre pharmacien et conformément à la législation locale en matière de santé et de sécurité.

--Fin des instructions d'utilisation--

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DE
LA/DES AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHE**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR(s) concernant l'étanercept, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur le risque de survenue de glomérulonéphrite dans la littérature et des notifications spontanées dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, y compris dans certains cas une relation temporelle étroite et un déchallenge positif, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre l'étanercept et la glomérulonéphrite ne peut être exclue. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant de l'étanercept devaient être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales et les motifs de recommandation du PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'étanercept, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'étanercept demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.