

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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). Etanercept est un dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée qui a été obtenue en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain au facteur nécrosant des tumeurs (TNFR2/p75) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine. Ce fragment Fc contient les régions charnière, CH₂ et CH₃, mais pas la région CH₁ de l'IgG1. Etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons.

L'activité d'etanercept est déterminée en mesurant sa capacité à neutraliser l'inhibition de la croissance des cellules A375 médiée par le TNF α . L'activité spécifique d'etanercept est de $1,7 \times 10^6$ unités/mg.

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indications).

Traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire active de l'enfant âgé de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.

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.

1.1.1.1.

Adultes (18-64 ans)

25 mg d'Enbrel reconstitués dans 1 ml d'eau pour préparation injectable, administré deux fois par semaine en injection sous-cutanée, est la dose recommandée pour une réponse thérapeutique optimale. La dose de 25 mg administrée une fois par semaine donne une réponse thérapeutique plus lente et peut être moins efficace.

Sujets âgés (≥65 ans)

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

Enfants et adolescents (≥ 4 à <18 ans)

0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection) après reconstitution de 25 mg d'Enbrel dans 1 ml d'eau pour préparation injectable, administré deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections.

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

4.3 Contre-indications

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

Septicémie ou risque de septicémie.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Infections

Des infections graves (fatales, mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une administration intraveineuse d'antibiotiques) ont été rapportées avec Enbrel depuis sa commercialisation. La plupart de ces événements graves sont apparus chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes qui en plus de leur polyarthrite rhumatoïde pouvaient favoriser une infection. Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients traités par Enbrel développant une nouvelle infection. **Le traitement par Enbrel sera interrompu si le patient développe une infection grave**. Les médecins doivent prescrire Enbrel avec précaution aux patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou ayant un terrain prédisposant au risque infectieux comme un diabète sévère ou mal équilibré.

Réactions allergiques

Lors des essais cliniques, les réactions allergiques associées à l'administration d'Enbrel ont été rares (<1%). En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Enbrel sera interrompu immédiatement et un traitement approprié sera institué.

Immunosuppression

Il est possible que les traitements 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 de 49 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, aucune diminution d'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ou de changement dans la numération de la formule sanguine n'a été observé. On ne sait pas si Enbrel a une influence sur le développement ou l'évolution de tumeurs malignes et des infections évolutives et/ou chroniques. La sécurité et l'efficacité d'Enbrel chez des patients immunodéprimés ou atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées.

Deux patients atteints d'arthrite chronique juvénile 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.

Vaccinations

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de la vaccination chez des patients traités par Enbrel. 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. Il est recommandé que les patients atteints d'arthrite chronique juvénile aient si possible leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant d'initier un traitement par Enbrel.

Formation d'auto-anticorps

Enbrel est susceptible d'entraîner la formation d'anticorps auto-immuns (voir section 4.8).

1.1.1.2. Traitement associé

La tolérance à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond n'a pas été établie.

1.1.1.3. Insuffisance rénale et hépatique

Sur la base de données de pharmacocinétique (voir section 5.2) aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques ; l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

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

Les interactions entre Enbrel et d'autres médicaments n'ont pas fait l'objet d'études particulières . Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque Enbrel était administré avec des glucocorticoïdes, des salicylés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou le méthotrexate. Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de la vaccination chez des patients traités par Enbrel. Voir section 4.4 vaccination.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune étude avec Enbrel n'a été conduite chez la femme enceinte. Des études de toxicité sur la reproduction 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. Il n'existe pas de données précliniques disponibles sur la toxicité péri- et postnatale, sur la fertilité et la fonction reproductrice générale de l'etanercept. Ainsi, l'utilisation d'Enbrel chez la femme enceinte n'est pas recommandée.

Les femmes en âge de procréer doivent être averties qu'il faut éviter une grossesse pendant le traitement par Enbrel.

Utilisation pendant l'allaitement

On ne sait pas si l'etanercept est excrété dans le lait maternel. Du fait que les immunoglobulines, comme de nombreux médicaments, peuvent être excrétées dans le lait maternel, il doit être envisagé soit d'interrompre l'allaitement soit de suspendre Enbrel pendant l'allaitement.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde

Enbrel a été étudié chez 1809 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans des études contrôlées, 349 patients ont reçu Enbrel et 152 ont reçu du placebo. La proportion de sorties d'essais dues à des effets indésirables était la même dans les groupes traités par Enbrel et par le placebo (4%).

Réactions au site d'injection

L'incidence des réactions au site de l'injection était significativement plus élevée chez les patients traités par Enbrel comparativement au placebo (37% vs 10%). Toutes les réactions au site d'injection ont été décrites comme bénignes (érythème et/ou démangeaison, douleur, ou œdème). Les réactions au site d'injection sont survenues généralement au cours du premier mois de traitement, pour devenir ensuite moins fréquentes, leur durée moyenne était de 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 corticostéroïdes, 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.

Infections

Au cours des essais cliniques, les infections les plus fréquemment rapportées chez les patients traités par Enbrel comme chez les patients traités par placebo étaient des infections des voies respiratoires supérieures ("rhumes") et des sinusites. Dans des essais contrôlés contre placebo, l'incidence des infections des voies respiratoires supérieures était de 16% dans le groupe placebo contre 29% dans le groupe Enbrel ; 0,68 infections par année-patient dans le groupe placebo contre 0,82 dans le groupe Enbrel, lorsque la durée d'observation maximale avec Enbrel était prise en compte. Dans les essais contre placebo évaluant Enbrel, 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 (1,3% pour le placebo, 0,9% pour Enbrel). Parmi les 1809 patients traités par Enbrel, 99 cas d'infections graves ont été observés notamment : abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée.

Des infections graves ont aussi été rapportées depuis la commercialisation d'Enbrel. Certaines sont apparues quelques semaines après le début du traitement par Enbrel chez des patients ayant des facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde. (voir MISES EN GARDE). Des données provenant d'un essai clinique réalisé dans la septicémie chez des patients tout venant suggèrent qu'Enbrel puisse augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Tumeurs malignes

L'apparition de vingt nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 1809 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel dans des essais cliniques durant au maximum 24 mois. Les taux et incidences observés étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée.

Auto-anticorps

Des analyses sanguines à la recherche d'auto-anticorps ont été réalisées à différents moments. Parmi les patients pour lesquels le taux d'anticorps anti-nucléaires a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires ($\geq 1:40$) était plus élevé chez les patients traités par Enbrel (11%) que chez les patients traités par placebo (5%). Le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps anti-ADN natif était aussi plus élevé par dosage

radio-immunologique (15% des patients traités par Enbrel contre 4% des patients traités par placebo) et par recherche sur crithidia lucilliae (3% des patients traités par Enbrel contre 0% des patients traités par placebo). La proportion de patients traités par Enbrel qui ont développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire dans les deux groupes. L'impact d'un traitement par Enbrel à long terme sur le développement de maladies auto-immunes n'est pas connu. Aucun patient n'a présenté de signe clinique suggérant un syndrome de type lupus ou une quelconque nouvelle maladie auto-immune.

Autres effets indésirables

Le tableau suivant rapporte :

- les effets indésirables avec une incidence plus élevée chez les patients traités par Enbrel versus placebo dans les essais dans la polyarthrite rhumatoïde (y compris l'essai d'Enbrel en association avec le méthotrexate) et rapportés chez au moins 3% des patients;
- ainsi que les effets indésirables par patient-année..

POURCENTAGE D'EFFETS INDESIRABLES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET NOMBRE D'EFFETS INDESIRABLES PAR
ANNEE PATIENT DANS LES ESSAIS CLINIQUES CONTROLES CONTRE PLACEBO^a

Effet indésirable	Pourcentage de patients		E.I. par année patient	
	Placebo (n=152)	Enbrel (n=349)	Placebo (40 années pt)	Enbrel (117 années pt)
Réaction au site d'injection	10	37	0.62	7.73
Infection	32	35	1.86	1.82
- infection des voies respiratoires basses ^b	32	38	1.54	1.50
- infection des voies respiratoires hautes ^b	16	29	0.68	0.82
céphalées	13	17	0.62	0.68
Rhinite	8	12	0.35	0.45
Vertige	5	7	0.25	0.21
Pharyngite	5	7	0.17	0.24
Toux	3	6	0.17	0.18
Asthénie	3	5	0.10	0.16
Douleurs abdominales	3	5	0.12	0.17
Rash	3	5	0.12	0.21
Troubles respiratoires	1	5	0.05	0.17
Dyspepsie	1	4	0.05	0.12
Sinusite	2	3	0.07	0.12

a: comprend les données de l'étude à 6 mois dans laquelle les patients ont reçu simultanément du

méthotrexate

b: comprend les données de deux des trois essais contrôlés.

Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans les essais contrôlés d'Enbrel versus placebo, les effets indésirables graves sont apparus à une fréquence de 4% parmi 349 patients traités

par Enbrel, contre 5% chez 152 patients sous placebo. Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans les essais ouverts et contrôlés d'Enbrel, les effets indésirables graves les plus fréquents étaient : tumeurs malignes, infections, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, ischémie cérébrale, hypertension, hypotension, cholecystite, pancréatite, hémorragie gastro-intestinale, bursite, dépression, et dyspnée.

D'après les résultats des études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, aucune analyse biologique particulière n'est normalement nécessaire en plus de la prise en charge médicale habituelle et de la surveillance des patients.

1.1.1.4. Effets indésirables chez l'enfant atteint d'arthrite chronique juvénile

En général, les événements indésirables chez les enfants ont été similaires en fréquence et en nature à ceux observés chez les adultes. Les différences par rapport aux adultes et les autres particularités sont décrites dans les paragraphes suivants.

Les effets indésirables sévères rapportés dans un essai clinique chez 69 patients atteints d'arthrite chronique juvénile âgés de 4 à 17 ans ont été une deux varicelles avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle (voir aussi 4.4), gastro-entérite, dépression / trouble de la personnalité, ulcère cutané, et œsophagite / gastrite.

43 sur 69 enfants (62%) atteints d'arthrite chronique juvénile ont présenté une infection en recevant Enbrel pendant les 3 mois de l'étude (partie 1 en ouvert). Le type d'infections rapporté chez les patients atteints d'arthrite chronique juvénile était généralement peu sévère et similaires aux infections généralement observées parmi la population des patients pédiatriques ambulatoires. Le type et la proportion d'autres réactions indésirables chez les patients atteints d'arthrite chronique juvénile étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques d'Enbrel chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et étaient en général légers. Plusieurs effets indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez 69 patients atteints d'arthrite chronique juvénile 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 événements par patient-année), nausée (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).

4.9 Surdosage

Aucune dose limite toxique n'a été observée durant les essais cliniques chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La posologie la plus élevée ayant été évaluée était une dose d'attaque 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 en sous-cutanée deux fois par semaine pendant trois semaines sans présenter d'effets indésirables inattendus. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Agents immunosuppresseurs sélectifs.

Code ATC : L04AA11

Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. 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. De plus, 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 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.

1.2. Essais cliniques

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo. L'étude a évalué 234 patients, âgés de plus de 18 ans, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond (par ex : hydroxychloroquine, sels d'or injectables ou per os, méthotrexate, azathioprine, D-pénicillamine, sulfasalazine). Ces patients avaient une polyarthrite rhumatoïde active définie par ≥ 12 articulations douloureuses, ≥ 10 articulations gonflées, et l'un des critères suivants : vitesse de sédimentation ≥ 28 mm/h, protéine C réactive $> 2,0$ mg/dl, ou raideur matinale \geq

45 minutes. 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 cette étude contrôlée ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, en utilisant les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR). Le critère principal d'évaluation était l'obtention d'une réponse ACR 20 à 3 mois. Les patients non répondeurs selon des critères prédéterminés d'absence d'efficacité, étaient autorisés à arrêter le traitement avant 3 mois et étaient considérés en échec thérapeutique. Par définition, une réponse ACR 20 est obtenue si le patient a une amélioration de 20% du nombre d'articulations gonflées et du nombre d'articulations douloureuses associée à $\geq 20\%$ d'amélioration d'au moins 3 des 5 critères suivants : (1) évaluation de la douleur par le patient, (2) évaluation globale de la maladie par le patient, (3) évaluation globale de la maladie par le médecin, (4) handicap évalué par le patient, et (5) marqueurs de l'inflammation (vitesse de sédimentation ou protéine C réactive). Les réponses ACR 50 et 70 sont définies selon les mêmes critères avec respectivement une amélioration de 50% et de 70%.

Les réponses ACR 20 et 50 étaient supérieures chez les patients traités par Enbrel par rapport au placebo à 3 et 6 mois comme présentés dans le tableau ci-dessous :

REPONSES ACR

Réponse	Placebo (n=80)	Enbrel ^a (n=78)
	(% de patients)	
ACR 20		
Mois 3	23%	62% ^b
Mois 6	11%	59% ^b
 1.3. ACR 50		
Mois 3	8%	41% ^b
Mois 6	5%	40% ^b

a : Enbrel 25 mg SC deux fois par semaine

b : $p \leq 0.01$, Enbrel vs placebo

Environ 15% des patients recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5% des patients sous placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débutées 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 évalué tous les 3 mois pendant l'étude. Tous les domaines de l'échelle HAQ ont été améliorés chez les patients traités par Enbrel comparés aux patients sous placebo à 3 et 6 mois.

Une étude supplémentaire, randomisée, contrôlée, en double aveugle a évalué 180 patients selon des critères similaires à ceux de la première étude. Des doses de 0.25 mg/m², 2 mg/m², et 16 mg/m² d'Enbrel ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 3 mois consécutifs. Une augmentation dose-dépendante de la proportion de patients obtenant une réponse ACR 20 a été

observée, avec 75% de patients répondeurs à la dose la plus élevée (16 mg/m² d'Enbrel).

Après l'arrêt du traitement par Enbrel, les symptômes d'arthrites sont généralement réapparus au cours du mois suivant. 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 selon les résultats des études ouvertes. Des réponses stables et durables ont été observées chez des patients recevant Enbrel sans interruption pendant plus de 24 mois dans les études ouvertes (phases d'extension des études thérapeutiques) ; une expérience à long-terme n'est pas disponible.

1.3.1.1. Arthrite chronique juvénile polyarticulaire

La tolérance et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées dans une étude en 2 phases, de 69 enfants ayant une arthrite chronique juvénile polyarticulaire avec différentes modalités de début de la maladie. Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 4 à 17 ans avec une arthrite chronique juvénile 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 phase de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg (maximum 25 mg par injection) d'Enbrel administré en sous-cutané deux fois par semaine. Dans la deuxième phase, les patients avec une réponse clinique à 90 jours ont été randomisés pour soit rester sous Enbrel, soit recevoir le placebo pendant 4 mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant la Définition de l'Amélioration de l'ACJ, définie par une amélioration \geq 30% d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation \geq 30% d'au plus 1 des 6 critères, incluant le nombre d'articulations atteintes, la limitation des mouvements, l'évaluation globale du médecin et du patient/parent, le handicap fonctionnel et la vitesse de sédimentation (vs). La rechute clinique était définie comme une aggravation \geq 30% de 3 des 6 critères et une amélioration \geq 30% d'au plus 1 des 6 critères ainsi qu'un minimum de 2 articulations atteintes.

Dans la première phase de l'étude, 51 des 69 patients (74%) ont bénéficié d'une réponse clinique et ont été inclus dans la deuxième phase de l'étude. Dans la deuxième phase de l'étude, 6 sur 25 patients (24%) ont été maintenus sous Enbrel et 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 phase 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 qui ont bénéficié d'une réponse clinique à 90 jours et qui ont été inclus dans la deuxième phase 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.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une arthrite chronique juvénile polyarticulaire 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, ni pour évaluer l'association Enbrel et méthotrexate.

1.4. Anticorps contre Enbrel

Des anticorps contre Enbrel, tous non neutralisants, ont été détectés chez 4 des 96 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, traités par Enbrel à la dose de 25 mg deux fois par semaine jusqu'à 3 mois. Bien que la possibilité de l'apparition d'un effet clinique significatif ne soit pas exclue, aucune corrélation apparente entre le développement d'anticorps et un effet clinique ou un effet secondaire n'a été observée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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'équilibre représentent environ deux fois celles que l'on mesure après administration unique. Après l'administration unique en 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. La recherche d'une proportionnalité par rapport à la dose administrée n'a pas fait l'objet d'une évaluation particulière, mais il n'y a aucun signe de saturation de la clairance dans l'intervalle des posologies proposées.

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'équilibre est de 10,4 l. 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). 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 ou hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance rénale ou hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie. Il n'existe apparemment aucune différence pharmacocinétique entre les hommes et les femmes.

Le méthotrexate n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique d'Enbrel ; l'effet d'Enbrel sur la pharmacocinétique du méthotrexate chez l'homme n'a pas été étudié.

Patients âgés

L'analyse des concentrations sériques d'etanercept dans le cadre des études de pharmacocinétique 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.

Patients atteints d'arthrite chronique juvénile polyarticulaire

Dans un essai d'Enbrel dans l'arthrite chronique juvénile 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 (augmentation ajustée au poids) en comparaison 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) aient des taux sériques proches de ceux des adultes, et que les plus jeunes enfants aient des taux notablement plus bas.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité d'Enbrel n'ont fait apparaître aucune dose limite toxique ni 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 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 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 en sous-cutané pendant 4 à 26 semaines consécutives d'une dose de 15 mg/kg. Cette dose correspond à une aire sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques 27 fois supérieure à celle obtenue chez les hommes traités à la dose recommandée de 25 mg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre : mannitol, saccharose et trométamol.

Solvant : eau pour préparation injectable.

6.2 Incompatibilités

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

1.5.

1.6. 6.3 Durée de conservation

18 mois.

Le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement (à savoir dans les 6 heures s'il est conservé entre +2°C et +8°C).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver entre +2°C et +8°C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent (4 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 et sont munies d'une aiguille en acier inoxydable.

Chaque coffret contient 4 flacons d'Enbrel ,4 seringues préremplies et 8 tampons alcoolisés.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination

Enbrel 25 mg est reconstitué avec 1 ml d'eau pour préparations injectables. 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.

Tout produit non utilisé ou déchet devrait être éliminé conformément aux exigences locales.

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

Wyeth Europa Ltd.

Huntercombe Lane South

Taplow Maidenhead

Berkshire, SL6 0PH

United Kingdom

8. NUMÉRO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS ET FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE**

- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. TITULAIRES DE L’AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS ET FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D’ORIGINE BIOLOGIQUE

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Boehringer Ingelheim Pharma KG

Birkendorfer Strasse 65

D- 88397 Biberach an der Riss,

Allemagne

Autorisation de fabrication délivrée le 1er janvier 1998 par le Regierungspräsidium, Tübingen, Allemagne.

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

John Wyeth & Brother Ltd.

New Lane

Havant

Hants, P09 2NG

Royaume-Uni

Wyeth Medica Ireland,

Little Connell,

Newbridge

Co. Kildare

Irlande

Licences de fabrication délivrées respectivement par la Medicines Control Agency le 26 janvier 1999 et par le Irish Medicines Board le 28 janvier 1999.

Le nom et l’adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (Voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, 4.2).

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

EMBALLAGE EXTERIEUR

Enbrel 25 mg Poudre et solvant pour solution injectable

etanercept

4 flacons à 25 mg.

4 seringues préremplies de solvant de 1 ml.

8 tampons pour usage avant injection.

Chaque seringue de solvant contient 1 ml d'eau pour préparations injectables.

Chaque flacon d'Enbrel contient 25 mg d'etanercept. Les autres composants sont le mannitol, le saccharose et le trométamol.

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

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

Ne pas congeler.

Enbrel doit être administré dans les 6 heures qui suivent sa reconstitution (s'il est conservé entre +2°C et +8°C).

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

Médicament soumis à prescription médicale.

EU/X/XX/XXX/XXX.

Wyeth Europa Ltd.,
Huntercombe Lane South,
Taplow, Maidenhead,
Berkshire,
SL6 0PH, Royaume-Uni.

Lot: XXXX

EXP: XX/YYYY

Wyeth

ETIQUETAGE DU FLACON

Enbrel 25 mg poudre et solvant pour solution injectable

Voie sous-cutanée

Conserver entre +2°C et +8°C

Lot: XXXX

EXP: XX/YYYY

Wyeth

ETIQUETAGE DE LA SERINGUE

Solvant pour Enbrel

1 ml d'eau pour préparations injectables

Lot: XXXX

EXP: XX/YYYY

ETIQUETAGE DU BLISTER

Enbrel 25 mg Poudre et solvant pour solution injectable

etanercept

Wyeth Europa Ltd.

EXP: XX/YYYY

Lot: XXXX

B. NOTICE

NOTICE

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit . Ne le donner à personne d'autre. Vous risqueriez de lui causer du tort , même si elle présente les mêmes symptômes que vous.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Enbrel et dans quel cas est-il utilisé?
2. Informations nécessaires avant d'injecter Enbrel
3. Comment prendre Enbrel?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Enbrel?

Le nom de votre médicament est Enbrel 25 mg poudre et solvant pour solution injectable. Chaque flacon d'Enbrel contient 25 mg d'etanercept, le principe actif. Les autres composants sont le mannitol, le saccharose et le trométamol. Chaque seringue préremplie contient 1 ml d'eau pour préparations injectables.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
United Kingdom

Fabricant d'Enbrel

1.7. Wyeth Laboratories ou Wyeth Medica Ireland

New Lane Little Connell
Havant Newbridge
Hampshire, PO9 2NG Co. Kildare
United Kingdom Ireland

1. QU'EST-CE QUE ENBREL ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Enbrel est fourni sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable. Chaque coffret contient 4 flacons unidoses, 4 seringues d'eau pour préparations injectables et 8 tampons pour usage avant injection.

Enbrel est un produit issu de la biotechnologie. Il est fabriqué à partir de deux protéines humaines. De nombreux symptômes de la polyarthrite rhumatoïde seraient dus à une autre protéine, qui provoque une inflammation. Enbrel agit en se liant à cette protéine et en bloquant son activité. Cet effet bloquant réduit la douleur et l'inflammation associées à la polyarthrite rhumatoïde.

Enbrel est un médicament des rhumatismes inflammatoires qui agit en diminuant la douleur et le gonflement de vos articulations. Enbrel est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond (y compris le méthotrexate sauf si vous ne pouvez pas prendre de méthotrexate). Enbrel est également utilisé dans le traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire chez l'enfant âgé de 4 à 17 ans. Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.

2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT DE PRENDRE ENBREL

Ne pas injecter Enbrel:

- Si vous ou votre enfant êtes hypersensible (allergique) à l'etanercept ou à l'un des excipients contenus dans Enbrel. Si vous ou votre enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une gêne respiratoire, une respiration sifflante, des vertiges ou un rash cutané, arrêtez les injections d'Enbrel et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- Si vous ou votre enfant avez ou présentez un risque de septicémie (empoisonnement du sang). En cas de doute demandez conseil à votre médecin.
- Si vous ou votre enfant avez une infection, y compris une infection chronique ou localisée (par exemple, un ulcère de la jambe) ne pas commencer de traitement avec Enbrel. En cas de doute demandez conseil à votre médecin.

Prendre des précautions particulières avec Enbrel:

- Si vous ou votre enfant devez subir une intervention chirurgicale importante ou si vous ou votre enfant développez une nouvelle infection. Votre médecin pourrait souhaiter adapter votre traitement.
- Veuillez informer votre médecin si vous ou votre enfant avez des antécédents d'infections récurrentes ou si vous ou votre enfant souffrez d'un diabète ou d'autres maladies augmentant le risque d'infection.
- Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Enbrel. Veuillez vérifier ce point avec votre médecin avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner votre enfant.
- Si possible, les enfants doivent avoir leurs vaccinations mises à jour avant d'être traités par Enbrel.

Grossesse:

Les effets de Enbrel sur la femme enceinte ne sont pas connus, c'est pourquoi l'utilisation d'Enbrel chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Vous avez été avertie d'éviter une grossesse pendant le traitement avec Enbrel. En cas de début de grossesse vous devez consulter votre médecin.

Allaitement:

On ne sait pas si Enbrel passe dans le lait maternel. Vous ne devriez pas allaiter pendant que vous prenez Enbrel.

Prise d'autres médicaments:

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous ou votre enfant prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments non prescrits par votre médecin.

La tolérance à long terme d'Enbrel en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde n'a pas été établie.

3. COMMENT PRENDRE ENBREL

Posologie pour les adultes

Votre médecin vous dira comment injecter Enbrel. La dose recommandée pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 25 mg administrée deux fois par semaine en

injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin peut déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

1.7.1.1. Posologie pour les enfants et les adolescents

La dose adaptée à votre enfant varie en fonction de son poids. Le médecin de votre enfant vous fournira des instructions détaillées pour préparer et mesurer la dose adaptée à votre enfant.

Si vous avez l'impression que l'effet d'Enbrel est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Mode et voie d'administration

Enbrel est injecté en sous-cutané. Les injections peuvent être pratiquées par vous-même ou bien par une autre personne, par exemple un membre de votre famille ou un ami ou par votre médecin ou son assistant(e). Les instructions détaillées concernant la procédure à suivre pour l'injection figurent dans la notice jointe. Vous devrez poursuivre vos injections d'Enbrel pendant toute la période prescrite par votre médecin.

Pour vous aider à vous en rappeler, cochez les jours de la semaine où vous ou votre enfant devez recevoir une injection sur un calendrier.

Enbrel doit être dissout avant usage. La solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue ou le même flacon.

Si vous avez injecté plus d'Enbrel que vous n'auriez dû:

Si vous injectez accidentellement une dose d'Enbrel supérieure à celle que vous a prescrit votre médecin, appelez un médecin ou présentez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche. N'oubliez pas de prendre la boîte ou le flacon du médicament avec vous, même si ils sont vides.

Si vous oubliez d'injecter Enbrel:

Si vous oubliez de vous injecter ou d'injecter à votre enfant une dose d'Enbrel, vous devez vous injecter ou injecter à votre enfant la dose suivante dès que possible. Continuez ensuite à prendre le médicament conformément à la prescription de votre médecin. Ne vous injectez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Enbrel est susceptible d'avoir des effets secondaires. Si vous avez des inquiétudes à ce sujet ou si vous ou votre enfant présentez des effets inhabituels, prenez contact avec votre médecin ou votre pharmacien.

En cas de rash cutané sévère, de gonflement du visage ou de difficultés respiratoires pendant le traitement par Enbrel, prenez immédiatement contact avec votre médecin ou consultez un service d'urgences.

Effets secondaires chez les adultes

L'effet indésirable le plus fréquent chez l'adulte est une réaction légère au niveau de la zone où le médicament a été injecté, qui peut se traduire par une démangeaison, un endolorissement, une rougeur, un gonflement ou une douleur au niveau du site d'injection. Généralement, ces réactions sont moins fréquentes après le premier mois de traitement. Si vous avez des inquiétudes concernant les réactions au site d'injection, prenez contact avec votre médecin ou votre pharmacien. Lors d'une injection d'Enbrel, il arrive parfois que certains patients développent une réaction au site d'injection précédent.

Les autres effets secondaires pouvant survenir chez l'adulte lors du traitement par Enbrel sont les suivants : maux de tête, rhinite, éruption cutanée, gêne ou douleur à l'estomac, diarrhée, aggravation de la toux, sensation de faiblesse, douleur, vertiges, gorge irritée, pression artérielle élevée, inflammation ou irritation des sinus.

Moins fréquemment, des infections graves sont survenues chez l'adulte lors du traitement par Enbrel. : infection rénale ou urinaire, bronchite, inflammation ou infection des articulations, infections localisées au niveau de l'abdomen ou des jambes, infection des tissus ou d'une plaie, infection de la moelle osseuse, pneumonie, zona, infection buccale, infection de la peau, inflammation de l'intestin, bursite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, péritonite, ulcère de la peau, vascularite, et septicémie. Les patients souffrant d'autres problèmes médicaux susceptibles d'augmenter le risque d'infection peuvent dans de rares cas développer des infections graves, y compris une septicémie fatale, lors du traitement par Enbrel. D'autres effets secondaires graves sont possibles : tumeurs malignes, insuffisance cardiaque, crise cardiaque, accident vasculaire cérébral, hypotension, inflammation de la vésicule biliaire, inflammation du pancréas, saignements digestifs, essoufflement, dépression. Ces effets secondaires sont survenus avec la même incidence chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ne prenant pas Enbrel.

1.7.1.2. Effets secondaires chez les enfants et les adolescents

En général, les effets secondaires chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux rencontrés chez les adultes. Les effets secondaires rapportés plus fréquemment chez les patients atteints d'arthrite chronique juvénile que chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde sont maux de tête, nausées, maux d'estomac et vomissements.

Dans les essais cliniques, les patients ayant une arthrite chronique juvénile et traités par Enbrel ont eu des infections qui étaient en général modérées et similaires à celles observées chez des patients atteints d'arthrite chronique juvénile non traités par Enbrel. Deux patients traités par Enbrel ont eu une varicelle avec des signes de méningite. Tous les deux ont complètement guéri. Si vous ou votre enfant êtes exposés à la varicelle prévenez votre médecin immédiatement pour conseil et si nécessaire un traitement préventif sera donné. D'autres effets secondaires sérieux à noter chez les enfants ayant reçu Enbrel sont : dépression/trouble du comportement, diarrhées, ulcères de la peau, inflammation de la gorge et de l'estomac.

Si vous pensez que vous ou votre enfant présentez l'un de ces effets secondaires au traitement par Enbrel qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ENBREL ?

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

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

La solution d'Enbrel doit être utilisée immédiatement après sa préparation (dans les 6 heures à condition d'être conservée au réfrigérateur entre +2°C et +8°C). Veuillez à mettre au rebut toute solution d'Enbrel qui n'aurait pas été utilisée dans les 6 heures suivant sa préparation.

Ne pas utiliser après la date de péremption (EXP) figurant sur la boîte.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}

Autres informations

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

AHP Pharma S.A.
Rue du Bosquet, 15
B-1348 Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 494711

France

Wyeth-Lederlé
Le Wilson 2
80, Avenue du General de
Gaulle
Puteaux
F-92031 Paris la Défense,
Cedex
Tél: + 33 1 41 02 70 00

Österreich

Wyeth-Lederle Pharma
GmbH
Storchengasse 1
A-1150 Wien
Tel: + 43 1 891140

Danmark

Wyeth Lederle Denmark
Produktionsvej 24
DK-2600 Glostrup
Tlf: + 45 44 888805

Ireland

Wyeth Laboratories
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
UK
Tel: + 44 1628 604377

Portugal

Wyeth Lederle Portugal
(Farma) Lda.
Rua Dr. António Loureiro
Borges, 2
Arquiparque - Miraflores
P-1495-131 Algés
Tel: + 35 1 21412 8200

Deutschland

Wyeth-Pharma GmbH
Schleebrüggenkamp 15
D-48159 Münster
Tel: + 49 251 2040

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Via Nettunense, 90
I-04011 Aprilia (LT)
Tel: + 39 06 927151

Suomi/Finland

Wyeth Lederle Finland
Rajatorpantie 41C
FIN-01640 Vantaa
Puh/Tln: + 358 9 8520 2180

Ελλάδα

Wyeth Hellas A.E.B.E.

Κύπρου 126 & 25ης
Μαρτίου

GR-164 52 Αθήνα

Τηλ: + 301 99 81 600

Luxembourg/Luxemburg

AHP Pharma S.A.

Rue du Bosquet, 15

B-1348 Louvain-la-Neuve

Tél: + 32 1049 4711

Sverige

Wyeth Lederle Nordiska
AB

Box 1822

S-171 24 Solna

Tfn: + 46 8 470 3200

España

Wyeth Orfi SA

Ctra. de Burgos, km.23

E-28700 San Sebastian de
Los Reyes

Madrid

Tel: + 34 91 334 6565

Nederland

AHP Pharma B.V.

Postbus 255

NL-2130 AG Hoofddorp

Tel: + 31 23 5672567

United Kingdom

Wyeth Laboratories

Huntercombe Lane South

Taplow, Maidenhead

Berkshire, SL6 0PH

UK

Tel: + 44 1628 604377

INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION ET L'INJECTION D'ENBREL

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 la technique à utiliser pour une auto-injection ou pour faire une injection à votre enfant. Un "kit de préparation" (spécialement conçu en dessous du coffret de traitement) est fourni pour vous aider à aligner le flacon et la seringue du solvant. Ne tentez pas de pratiquer vous-même une injection ou de faire une injection à votre enfant avant d'avoir bien compris le mode de préparation et d'auto-injection du produit.

Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue ou le même flacon.

Préparation de l'injection

- Lavez-vous les mains soigneusement.
- 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.

Flacon d'Enbrel

Seringue préremplie contenant un solvant limpide et incolore (eau pour préparations injectables)

Piston de la seringue

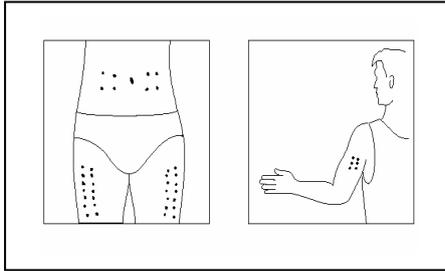
2 tampons imbibés d'alcool

Kit de préparation (dessous du coffret)

- 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.

Choix et préparation du site d'injection

- Choisissez un site d'injection sur la cuisse, le ventre ou sur l'arrière du haut du bras.

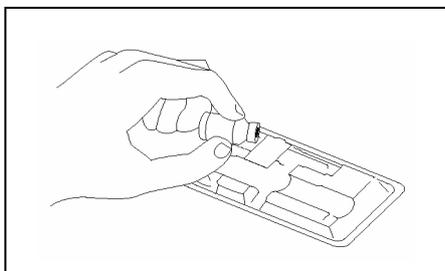


Changez de site pour chaque nouvelle injection. Veillez à pratiquer la nouvelle injection à au moins 3 cm du site d'une injection antérieure. **Ne PAS** injecter dans des régions où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée. (Il peut s'avérer utile de noter l'emplacement des injections antérieures).

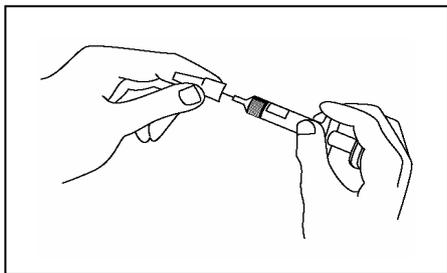
- Pour préparer la peau au site prévu de l'injection d'Enbrel, frottez la peau avec un tampon imbibé d'alcool suivant un mouvement circulaire. **Ne PAS** toucher à nouveau cette zone avant d'avoir pratiqué l'injection.

Préparation de la dose d'Enbrel pour l'injection avec le "Kit de préparation" (en dessous du coffret de traitement)

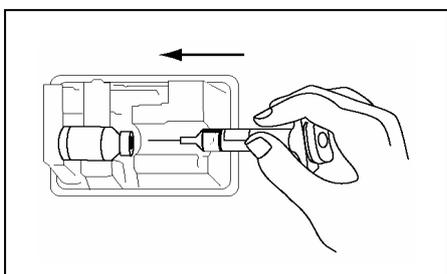
- Sortez les différents éléments du coffret et retournez le coffret. Dessous le coffret, il y a un "kit de préparation", qui est spécialement conçu pour maintenir le flacon et la seringue en place lors de la préparation de la solution d'Enbrel.
- Retirez le capuchon en plastique du flacon d'Enbrel. **Ne PAS** retirer le bouchon gris ou l'opercule en aluminium au sommet du flacon.
- A l'aide d'un second tampon imbibé d'alcool, nettoyez le bouchon gris du flacon d'Enbrel. Une fois nettoyé, ne pas toucher le bouchon avec les doigts.
- Enfoncez le flacon d'Enbrel dans l'emplacement situé à droite du signe $\wedge \uparrow$ dans le kit de préparation ; le bouchon gris est dirigé vers le centre du coffret.



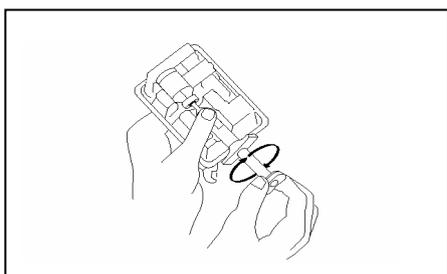
- Retirez le protège-aiguille de la seringue, en veillant à ne pas toucher l'aiguille avec les doigts et à ce qu'elle n'entre pas en contact avec d'autres surfaces.



- L'aiguille étant dirigée vers le flacon, alignez la marque "0,5 ml" figurant sur la seringue avec le bord du kit de préparation. Faites glisser la seringue dans le kit de préparation jusqu'à ce que l'aiguille pénètre dans le bouchon gris du flacon.

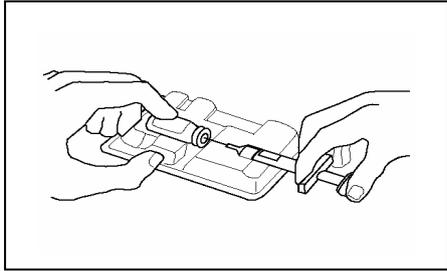


- Enfoncez le piston dans la seringue.
- Tournez le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir une légère résistance.

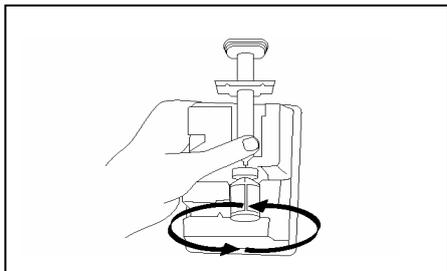


ADDITION DU SOLVANT

- Enfoncez **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).



- Laissez la seringue en place. Faites tourner doucement le kit de préparation pendant quelques secondes afin de dissoudre la poudre. Ne PAS secouer le kit de préparation. Attendez que la poudre soit complètement dissoute (généralement moins de 5 minutes). La solution doit être limpide et incolore, 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.

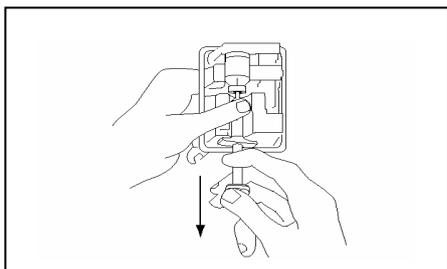


1.7.2.

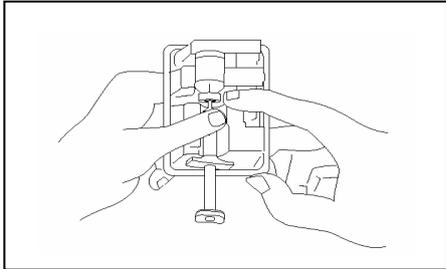
1.7.3. ASPIRATION DE LA SOLUTION D'ENBREL DANS LA SERINGUE

- En laissant toujours l'aiguille dans le flacon, tenez le kit de préparation de manière à renverser le flacon, à hauteur des yeux. Tirez lentement le piston de manière à aspirer le liquide dans la seringue. 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.

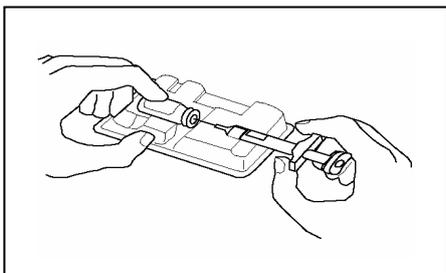
Pour les adultes, aspirez la totalité du volume. Pour les enfants, retirez seulement la quantité de liquide indiquée par le médecin de votre enfant.



- 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. 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



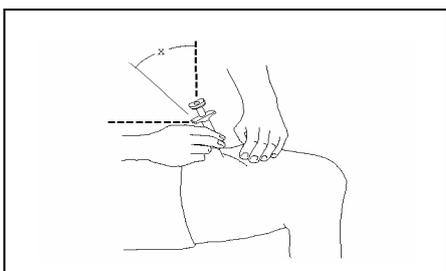
- Retirez la seringue du kit de préparation. Encore une fois, ne touchez pas l'aiguille avec les doigts et évitez tout contact entre l'aiguille et une autre surface.



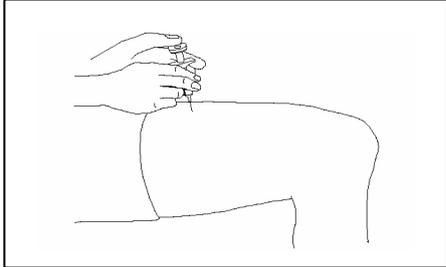
(Remarque : Une fois ces opérations terminées, il se peut qu'une petite quantité de liquide reste dans le flacon. C'est normal).

Injection de la solution d'Enbrel

- D'une main, pincez doucement la surface de peau préparée et maintenez fermement votre prise. De l'autre main, tenez la seringue selon un angle d'environ 45° avec la surface de la peau.



- D'un mouvement court et rapide, enfoncez l'aiguille dans la peau.
- Lâchez la peau que vous teniez avec l'autre main.
- De votre main libre, enfoncez lentement le piston de façon à injecter la solution.



- 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.

1.7.3.1. 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. Mettez- au rebut la seringue et l'aiguille conformément aux instructions de votre médecin, du personnel infirmier ou du pharmacien.

Si vous avez des questions, posez-les à un médecin, un membre du personnel infirmier ou un pharmacien connaissant bien Enbrel.