ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION 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 CH_2 et CH_3, mais pas la région CH_1 de l'IgG1. Etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité spécifique d'etanercept est de $1,7 \times 10^6$ unités/mg.

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. DONNÉES 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.

Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

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 de l'enfant
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 de l'enfant. La Carte de Surveillance du Patient devra être donnée 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 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 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.

Patients âgés
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
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 dosage 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 plus de 4 ans, 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 de l'enfant (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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en 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

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 approximativement de 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 au 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 précaution aux patients ayant 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 débuter 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 un test dermique à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces examens sur la Carte de Surveillance du 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 ; des précautions devant être prises lors de l'administration d'Enbrel à des patients précédemment infectés 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, 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 précaution 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 lorsqu'il est administré seul. 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 évènements 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
Le protège aiguille de la seringue pré-remplie contient du latex (caoutchouc naturel) pouvant causer des réactions d'hypersensibilité lors de sa manipulation, ou lorsque Enbrel est administré, chez des personnes présentant une sensibilité au latex connue ou possible.

Des réactions allergiques associées à l'administration d'Enbrel ont été fréquemment rapportées. Ces réactions allergiques ont inclus des cas d'angiœdème 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 institué.

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 de 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, aucune diminution de l'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ou de changement dans la numération de la formule sanguine n'a été observé.

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 tolérance 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 après commercialisation (voir rubrique 4.8.).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients contrôle. 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'évaluation 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. Des précautions doivent être prises 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 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 ont un facteur de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport au groupe contrôle, 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 versus placebo en double aveugle 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
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'aplasies médullaires, 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/entourage doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleurs pharyngées, ecchymoses, saignement, pâleur) chez les patients sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération 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 très 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 des patients ayant des antécédents de maladie démyélinisante ou en cas de survenue récente de maladie démyélinisante, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement associé
Dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 2 ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas montré de données de tolérance inattendues, et le profil de tolérance d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés seuls. Des études à long terme évaluant la tolérance de cette association sont actuellement en cours. La tolérance à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond 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.

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

Insuffisance cardiaque congestive
Les médecins devront utiliser Enbrel avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ont été rapportés après commercialisation, des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel. Ont été rapportés également de rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans antécédents cardiovasculaires connus. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux importantes études cliniques évaluant Enbrel dans le traitement de l'ICC ont été interrompues précocement du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données d'une de ces études 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 versus placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour 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 chez les patients présentant une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener
Un essai contrôlé versus 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 contrôle. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémies 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

Patients âgés
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 comparé à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement des patients âgés et une attention particulière doit être portée concernant la survenue des infections.

Population pédiatrique

Vaccinations
Il est recommandé que les enfants 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).

Maladie intestinale inflammatoire (MII) et uvéite chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI)
Des cas de MII et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel (voir rubrique 4.8).

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

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 seul, soit par l'anakinra seul (données historiques).

De plus, dans un essai contrôlé, en double aveugle, versus placebo, 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 seul (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 évènements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré

de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine
Dans une étude clinique 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 seuls. La signification clinique de cette interaction est inconnue. L'utilisation d'Enbrel en association avec la sulfasalazine ne doit être envisagée qu'avec précaution.

Absence d'interactions
Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque 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 significative n'a été observée dans les études avec le méthotrexate, la digoxine et la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse
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. Un taux plus élevé desmalformations congénitales majeures était observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (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. Ainsi, Enbrel n'est pas recommandé pendant la grossesse.

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 est généralement déconseillé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement
Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'etanercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Du fait que les immunoglobulines, comme de nombreux médicaments, peuvent être excrétées dans le lait maternel, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit de suspendre le traitement par Enbrel, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi 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 aussi 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'aplasie médullaire. 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 tabulée des effets indésirables
La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; rare (≥1/10000 à <1/1000) ; très rare (<1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :

Très fréquent :	Infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées)*
Peu fréquent :	Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies et infection parasitaire)*
Rare :	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales, et à légionelle)*
Fréquence indéterminée :	Listériose, réactivation de l'hépatite B

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Peu fréquent :	Cancer cutané non mélanomateux * (voir rubrique 4.4)
Rare :	Lymphome, mélanome (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée:	Leucémie, carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Peu fréquent :	Thrombocytopénie
Rare :	Anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie*
Très rare :	Aplasie médullaire*

Affections du système immunitaire :

Fréquent :	Réactions allergiques (voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'autoanticorps*
Peu fréquent :	Vascularite systémique (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)
Rare :	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angiœdème, bronchospasme), sarcoïdose
Fréquence indéterminée:	Syndrome d'activation macrophagique*, aggravation des symptômes de dermatomyosite

Affections du système nerveux:

Rare :	Convulsions 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)
Très rare :	Episodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4)

Affections oculaires :

Peu fréquent :	Uvéites, sclérites

Affections cardiaques :

Rare :	Insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent :	Maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire)*

Affections hépatobiliaires :

Rare :	Elévation des enzymes hépatiques, hépatite auto-immune

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent :	Prurit,
Peu fréquent :	Angiœdème, urticaire, éruption cutanée, éruption psoriasiforme, psoriasis, y compris une première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse (principalement palmo-plantaire)
Rare :	Vascularite cutanée (incluant la vascularite leucocytoclastique), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Très rare :	Syndrome de Lyell

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Rare :	Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent :	Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)*
Fréquent :	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 versus traitement 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. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Dans les 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 après 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 approximativement 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.

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

Infections graves
Dans les 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 des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel seul, soit par le méthotrexate seul, 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 traités avec le placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient une 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 facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement avec Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel, y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires), virales (y compris zona), bactériennes (incluant *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'évènements rapporté à l'exposition a été de 0,06 évènement pour 100 patients-année. 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 a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires (≥ 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 ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

Ont été rapportés, 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.

Pancytopénie et aplasie médullaire
Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Maladie interstitielle du poumon
Après commercialisation, des cas de maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains ont eu une 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 seul et 2% des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1000/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).

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. 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.

Depuis la commercialisation, des cas de maladie intestinale inflammatoire et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel ; un petit nombre de ces cas a récidivé lors de la reprise du traitement par Enbrel (voir rubrique 4.4).

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 évènements 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 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose d'attaque en intraveineuse de 32 mg/m^2, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m^2 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. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNFα), 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 les plaques de psoriasis, 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. 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.

<u>Mécanisme d'action</u>
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.

<u>Efficacité et sécurité cliniques</u>
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, d'une étude 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 l'enfant atteint de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond. 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).

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% respectivement à 3 et 6 mois ; ACR 50 : Enbrel 41% et 40%, placebo 8% et 5% respectivement à 3 et 6 mois ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps de mesure pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

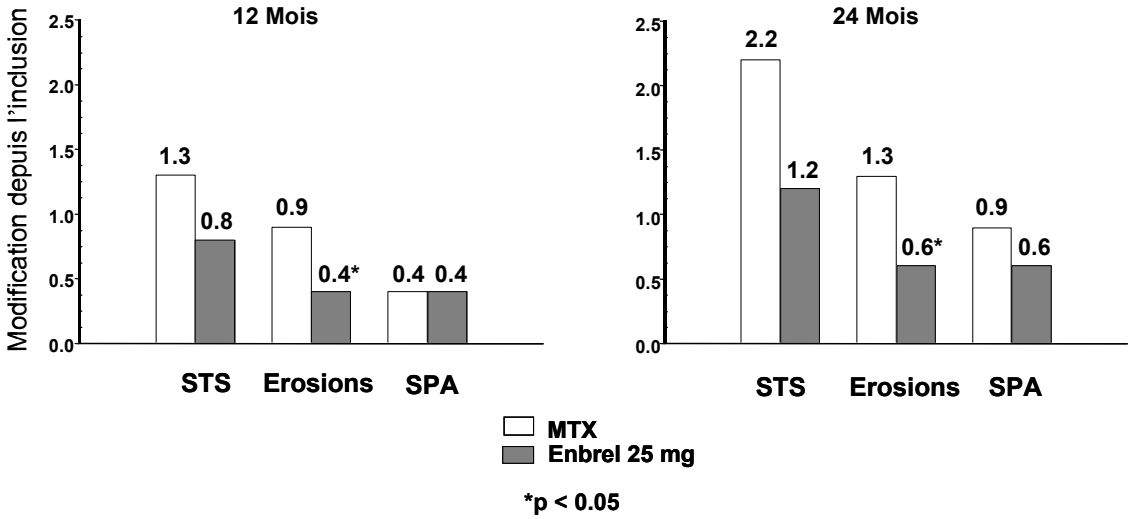
Environ 15% des patients recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5% des patients sous placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment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

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 études en ouvert (phase d'extension des études thérapeutiques).

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate dans une étude randomisée, contrôlée contre traitement actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère principal d'évaluation, chez 632 patients adultes ayant 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 INFÉRIEURE À 3 ANS



*p < 0.05

Dans une autre étude contrôlée versus traitement actif, randomisée, en double aveugle, l'efficacité clinique, la tolérance, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (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 un traitement de fond 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 comparé à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

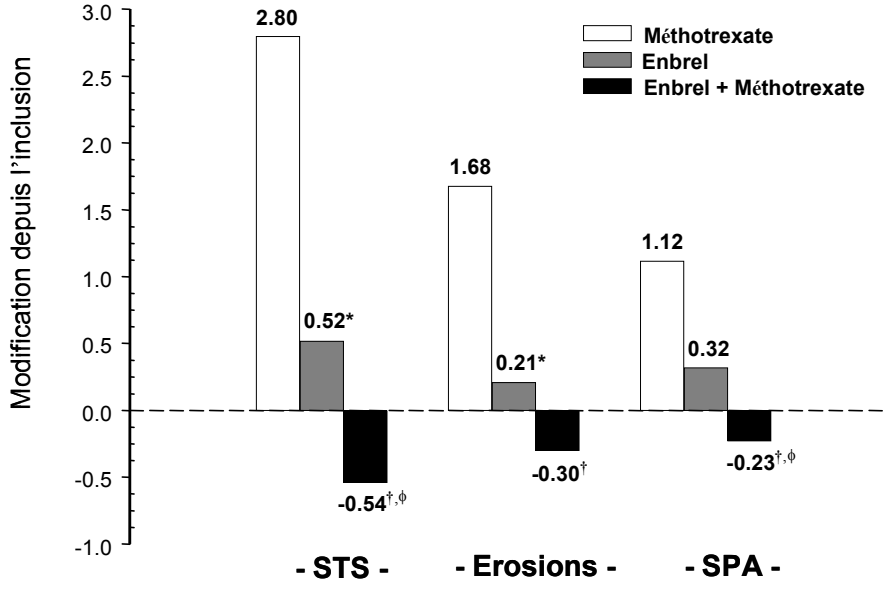
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS A 20 ANS

Critère	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 du p lors des comparaisons deux à deux : † = $p < 0,05$ 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)



Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : * = $p < 0,05$ 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 aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont aussi 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 seul et au méthotrexate seul (respectivement 62%, 50% et 36% ; $p < 0,05$). La différence entre Enbrel seul et méthotrexate seul a aussi 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 tolérance et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg en sous-cutanée) administrée une fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus 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 tolérance des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la 8ème semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16ème semaine, la 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 versus 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 traitements de fond (80%), et des corticoïdes (24%). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient continuer le méthotrexate à une dose constante 5 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (basé sur 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 au long cours 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

	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 évaluation (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 à 6, 12 et 24 mois. 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 ≤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 continuaient 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 MOYENNE ANNUALISEE (ES) 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]

ES = erreur standard à la moyenne.
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, qui ont comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Un total de 401 patients a été inclus dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a inclus des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (VAS) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores VAS ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs VAS pour la douleur dorsale nocturne et la douleur dorsale totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des traitements de fond, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses constantes. 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, douleur dorsale, BASFI, et inflammation) et à 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. Comparé au placebo, le traitement avec Enbrel a montré 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 DANS 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 initialement recevaient ou non des traitements concomitants.

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

Dans une quatrième étude, la tolérance et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections sous-cutanées de 25 mg) administré une fois par semaine versus Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de tolérance 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
L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée dans 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 avoir une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins deux AINS. 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 3 des 4 domaines du critère 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 du rachis ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Comparé au placebo, le traitement avec 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.

Efficacité d'Enbrel contre placebo dans l'étude sur la SpA axiale : pourcentage de patients ayant atteint les objectifs

Réponse clinique 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 objectif 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).

Comparé 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 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique 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 patients ont progressé à un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

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 chacun 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, l'efficacité et la tolérance d'Enbrel ont été évaluées dans quatre études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo. Le critère primaire d'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 chronique en plaques avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un PASI ≥ 10 au moment du screening. 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 du 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 50 mg d'Enbrel, ou du 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%) comparativement au groupe traité par placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56% des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 comparativement à 5% des patients traités par 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----------		
		----------Enbrel---------					--------Enbrel----------			-------Enbrel------	
Réponse (%)	Placebo n = 166 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 24 [a]	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 12	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 24[a]	Placebo n = 193 sem 12	25 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	50 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	Placebo n = 46 sem 12	50 mg 1 fois/ sem n = 96 sem 12	50 mg 1 fois/ sem 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 ≥ 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 montrant 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 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%) comparativement au groupe traité par 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 à s’améliorer avec un PASI 75 à la semaine 24 atteignant 71 %.

Dans les études en ouvert à long terme (jusqu'à 34 mois) 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 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). En conséquence, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit être basé sur l'avis du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps contre Enbrel
Des anticorps contre Enbrel ont été détectés dans le sérum de patients 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 un effet clinique ou des effets secondaires.

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

La proportion de patients qui ont développé des anticorps contre Enbrel dans des essais à long terme (de plus de 3,5 ans) 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 patients ayant 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 approximativement de plus de 9%.

Population pédiatrique

Enfants atteints d’arthrite juvénile idiopathique
La tolérance et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées dans une étude en 2 phases, de 69 enfants ayant 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 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 un placebo pendant 4 mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration ≥ 30% d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation ≥ 30% d'au plus 1 des 6 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 ≥ 30% de 3 des 6 critères et une amélioration ≥ 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 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 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.

Dans une étude d'extension de tolérance, 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 être traités 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 ayant 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 un bras, 60 patients atteints d'une oligoarthrite extensive (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 (au maximum 50 mg 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 tolérance est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

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 d'un arrêt ou d'une diminution de la dose recommandée d'Enbrel après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Enfants atteints de psoriasis en plaques
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère (défini par un score PGA ≥ 3, une surface cutanée atteinte ≥ 10%, et un PASI ≥ 12). Les patients

inclus avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

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

RESULTATS A 12 SEMAINES CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE PSORIASIS EN PLAQUES

	Enbrel 0.8 mg/kg 1 fois/sem (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) [a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) [a]	24 (23%)
PGA "blanchi" ou "quasi blanchi", n (%)	56 (53%) [a]	14 (13%)

Abréviation: PGA-Evaluation globale par le médecin
a : $p < 0,0001$ comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients recevaient 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 patients 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 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'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 ± 0,66 μg/ml, l'aire sous la courbe étant de 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une Cmax de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une Cmin de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une aire sous la courbe 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 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'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'équilibre est de 10,4 l.

Elimination
L'étanercept 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'y a 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 ayant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

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.

Population pédiatrique

Enfants 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) 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.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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 (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 pour l'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 4 semaines, non renouvelable ; 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.

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

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 pré-remplies de solvant 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. 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, 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

EU/1/99/126/001

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

Date de première autorisation : 3 février 2000
Date du dernier renouvellement : 3 février 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION 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). 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, CH_2 et CH_3, mais pas la région CH_1 de l'IgG1. Etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité spécifique d'etanercept est de $1,7 \times 10^6$ unités/mg.

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. DONNÉES 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.

Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

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 de l'enfant
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 de l'enfant. La Carte de Surveillance du Patient devra être donnée 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 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 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.

Patients âgés
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

Arthrite juvénile idiopathique
La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection), administré 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 dosage 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 plus de 4 ans, 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 de l'enfant (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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en 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

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 approximativement de 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 au 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 précaution aux patients ayant 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 débuter 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 un test dermique à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces examens sur la Carte de Surveillance du 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 ; des précautions devant être prises lors de l'administration d'Enbrel à des patients précédemment infectés 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, 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 précaution 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 lorsqu'il est administré seul. 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 évènements 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'angiœdème 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 institué.

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 de 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, aucune diminution de l'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ou de changement dans la numération de la formule sanguine n'a été observé.

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 tolérance 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 après commercialisation (voir rubrique 4.8.).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients contrôle. 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'évaluation 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. Des précautions doivent être prises 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 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 ont un facteur de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport au groupe contrôle, 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 versus placebo en double aveugle 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
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'aplasies médullaires, 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/entourage doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleurs pharyngées, ecchymoses, saignement, pâleur) chez le patient sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération 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 très 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 des patients ayant des antécédents de maladie démyélinisante ou en cas de survenue récente de maladie démyélinisante, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement associé
Dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 2 ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas montré de données de tolérance inattendues, et le profil de tolérance d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés seuls. Des études à long terme évaluant la tolérance de cette association sont actuellement en cours. La tolérance à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond 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.

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

Insuffisance cardiaque congestive
Les médecins devront utiliser Enbrel avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ont été rapportés après commercialisation, des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel. Ont été rapportés également de rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans antécédents cardiovasculaires connus. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux importantes études cliniques évaluant Enbrel dans le traitement de l'ICC ont été interrompues précocement du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données d'une de ces études 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 versus placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour 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 chez les patients présentant une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener
Un essai contrôlé versus 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 contrôle. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémies 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

Patients âgés
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 comparé à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement des patients âgés et une attention particulière doit être portée concernant la survenue des infections.

Population pédiatrique

Vaccinations
Il est recommandé que les enfants 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).

Maladie intestinale inflammatoire (MII) et uvéite chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI)
Des cas de MII et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel (voir rubrique 4.8).

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 seul, soit par l'anakinra seul (données historiques).

De plus, dans un essai contrôlé, en double aveugle, versus placebo, 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 seul (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 évènements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine
Dans une étude clinique 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 seuls. La signification clinique de cette interaction est inconnue. L'utilisation d'Enbrel en association avec la sulfasalazine ne doit être envisagée qu'avec précaution.

Absence d'interactions
Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque 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 significative n'a été observée dans les études avec le méthotrexate, la digoxine et la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse
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. Un taux plus élevé desmalformations congénitales majeures était observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (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. Ainsi, Enbrel n'est pas recommandé pendant la grossesse.

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 est généralement déconseillé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement
Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'etanercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Du fait que les immunoglobulines, comme de nombreux médicaments, peuvent être excrétées dans le lait maternel, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit de suspendre le traitement par Enbrel, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi 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 aussi 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'aplasie médullaire. 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 tabulée des effets indésirables
La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; rare (≥1/10000 à <1/1000) ; très rare (<1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations:

Très fréquent :	Infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées)*
Peu fréquent :	Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies et infection parasitaire)*
Rare :	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales, et à légionelle)*
Fréquence indéterminée :	Listériose, réactivation de l'hépatite B

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Peu fréquent :	Cancer cutané non mélanomateux * (voir rubrique 4.4)
Rare :	Lymphome, mélanome (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée:	Leucémie, carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Peu fréquent :	Thrombocytopénie
Rare :	Anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie*
Très rare :	Aplasie médullaire*

Affections du système immunitaire :

Fréquent :	Réactions allergiques (voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'autoanticorps*
Peu fréquent :	Vascularite systémique (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)
Rare :	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angiœdème, bronchospasme), sarcoïdose
Fréquence indéterminée:	Syndrome d'activation macrophagique*, aggravation des symptômes de dermatomyosite

Affections du système nerveux:

Rare :	Convulsions 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)
Très rare :	Episodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4)

Affections oculaires :

Peu fréquent :	Uvéites, sclérites

Affections cardiaques

Rare:	Insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent :	Maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire)*

Affections hépatobiliaires :

Rare :	Elévation des enzymes hépatiques, hépatite auto-immune

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent :	Prurit
Peu fréquent :	Angiœdème, urticaire, éruption cutanée, éruption psoriasiforme, psoriasis, y compris une première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse (principalement palmo-plantaire)
Rare :	Vascularite cutanée (incluant la vascularite leucocytoclastique), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Très rare :	Syndrome de Lyell

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Rare :	Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Très fréquent :	Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)*
Fréquent :	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 versus traitement 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. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Dans les 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 après 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 approximativement 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.

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

Infections graves
Dans les 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 des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel seul, soit par le méthotrexate seul, 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 traités avec le placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient une 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 facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement avec Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires), virales (y compris zona), bactériennes (incluant *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'évènements rapporté à l'exposition a été de 0,06 évènement pour 100 patients-année. 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 a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires (≥ 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 ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

Ont été rapportés, 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.

Pancytopénie et aplasie médullaire
Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Maladie interstitielle du poumon
Après commercialisation, des cas de maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains ont eu une 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 seul et 2% des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1000/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).

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. 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.

Depuis la commercialisation, des cas de maladie intestinale inflammatoire et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel ; un petit nombre de ces cas a récidivé lors de la reprise du traitement par Enbrel (voir rubrique 4.4).

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 évènements 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 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose d'attaque en intraveineuse de 32 mg/m^2, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m^2 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. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNFα) 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 les plaques de psoriasis, 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. 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 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, d'une étude 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 l'enfant atteint de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond. 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).

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% respectivement à 3 et 6 mois ; ACR 50 : Enbrel 41% et 40%, placebo 8% et 5% respectivement à 3 et 6 mois ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps de mesure pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

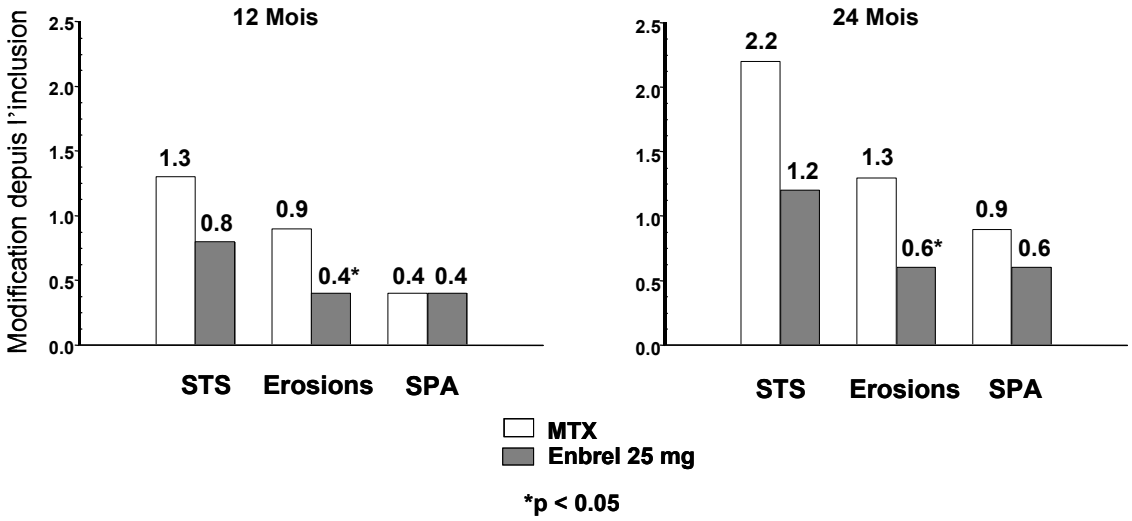
Environ 15% des patients recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5% des patients sous placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement début 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment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

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 études en ouvert (phase d'extension des études thérapeutiques).

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate dans une étude randomisée, contrôlée contre traitement actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère principal d'évaluation, chez 632 patients adultes ayant 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 INFÉRIEURE À 3 ANS



Dans une autre étude contrôlée versus traitement actif, randomisée, en double aveugle, l'efficacité clinique, la tolérance, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (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 un traitement de fond 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 comparé à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

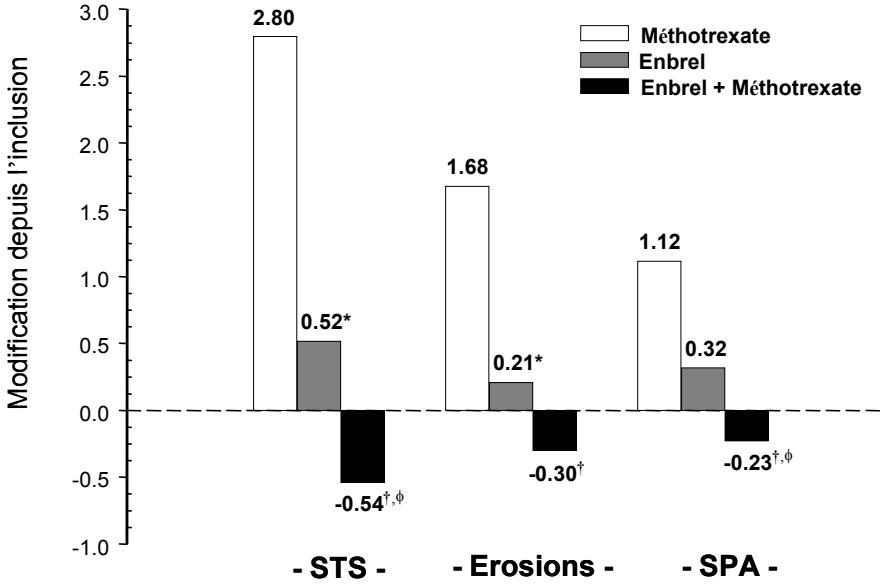
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS A 20 ANS

Critère	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
Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : † = $p < 0,05$ 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)



Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : * = $p < 0,05$ 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 aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont aussi 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 seul et au méthotrexate seul (respectivement 62%, 50% et 36% ; $p < 0,05$). La différence entre Enbrel seul et méthotrexate seul a aussi 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 tolérance et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg en sous-cutanée) administrée une fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus 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 tolérance des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la 8ème semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16ème semaine, la 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 versus 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 traitements de fond (80%), et des corticoïdes (24%). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient continuer le méthotrexate à une dose constante ≤ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (basé sur 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 au long cours 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

	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 évaluation (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 à 6, 12 et 24 mois. 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 ≤ 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 continuaient 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 MOYENNE ANNUALISEE (ES) DU SCORE TOTAL DE SHARP DEPUIS L'INCLUSION

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

ES = erreur standard à la moyenne.
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, qui ont comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Un total de 401 patients a été inclus dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a inclus des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (VAS) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores VAS ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs VAS pour la douleur dorsale nocturne et la douleur dorsale totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des traitements de fond, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses constantes. 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, douleur dorsale, BASFI, et inflammation) et à 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. Comparé au placebo, le traitement avec Enbrel a montré 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 DANS 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 initialement recevaient ou non des traitements concomitants.

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

Dans une quatrième étude, la tolérance et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections sous-cutanées de 25 mg) administré une fois par semaine versus Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de tolérance 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
L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée dans 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 avoir une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins deux AINS. 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 3 des 4 domaines du critère 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 du rachis ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Comparé au placebo, le traitement avec 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.

Efficacité d'Enbrel contre placebo dans l'étude sur la SpA axiale : pourcentage de patients ayant atteint les objectifs

Réponse clinique 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 objectif 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).

Comparé 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 2 ans de traitement**.** Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique 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 patients ont progressé à un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

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 chacun 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, l'efficacité et la tolérance d'Enbrel ont été évaluées dans quatre études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo. Le critère primaire d'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 chronique en plaques avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un PASI ≥ 10 au moment du screening. 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 du 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 50 mg d'Enbrel, ou du 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%) comparativement au groupe traité par placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56% des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 comparativement à 5% des patients traités par 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----------		
		----------Enbrel---------					--------Enbrel----------			-------Enbrel------	
Réponse (%)	Placebo n = 166 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 24[a]	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 12	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 24[a]	Placebo n = 193 sem 12	25 mg 2 fois/ Sem n = 196 sem 12	50 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	Placebo n = 46 sem 12	50 mg 1 fois/ sem n = 96 sem 12	50 mg 1 fois/ sem 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 ≤ 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 montrant 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 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%) comparativement au groupe traité par 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 à 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 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). En conséquence, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit être basé sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps contre Enbrel
Des anticorps contre Enbrel ont été détectés dans le sérum de patients 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 un effet clinique ou des effets secondaires.

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

La proportion de patients qui ont développé des anticorps contre Enbrel dans des essais à long terme (de plus de 3,5 ans) 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 patients ayant 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 approximativement de plus de 9%.

Population pédiatrique

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique
La tolérance et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées dans une étude en 2 phases, de 69 enfants ayant 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 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 un placebo pendant 4 mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration ≥ 30% d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation ≥ 30% d'au plus 1 des 6 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 ≥ 30% de 3 des 6 critères et une amélioration ≥ 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 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 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.

Dans une étude d'extension de tolérance, 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 être traités 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 ayant 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 un bras, 60 patients atteints d'une oligoarthrite extensive (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 (au maximum 50 mg 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 tolérance est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

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 d'un arrêt ou d'une diminution de la dose recommandée d'Enbrel après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Enfants atteints de psoriasis en plaques
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère (défini par un score PGA ≥ 3, une surface cutanée atteinte ≥ 10%, et un PASI ≥ 12). Les patients inclus avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

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

RESULTATS A 12 SEMAINES CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE PSORIASIS EN PLAQUES

	Enbrel 0.8 mg/kg 1 fois/sem (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) [a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) [a]	24 (23%)
PGA "blanchi" ou "quasi blanchi", n (%)	56 (53%) [a]	14 (13%)

Abréviation: PGA-Evaluation globale par le médecin
a : $p < 0,0001$ comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients recevaient 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 patients 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 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'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 ± 0,66 μg/ml, l'aire sous la courbe étant de 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une Cmax de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une Cmin de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une aire sous la courbe 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 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'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'équilibre est de 10,4 l.

Elimination
L'étanercept 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'y a 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 ayant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

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.

Population pédiatrique

Enfants 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) 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.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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 (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 4 semaines, non renouvelable ; 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.

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

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. 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, 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

EU/1/99/126/002

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

Date de première autorisation : 3 février 2000
Date du dernier renouvellement : 3 février 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

.

1. DENOMINATION 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, CH_2 et CH_3, mais pas la région CH_1 de l'IgG1. Etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité spécifique d'etanercept est de $1,7 \times 10^6$ unités/mg.

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. DONNÉES 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.

Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

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 de l'enfant
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 de l'enfant. La Carte de Surveillance du Patient devra être donnée 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 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 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.

Patients âgés
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
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 dosage 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 plus de 4 ans, 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 de l'enfant (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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en 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

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 approximativement de 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 au 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 précaution aux patients ayant 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 débuter 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 un test dermique à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces examens sur la Carte de Surveillance du 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 ; des précautions devant être prises lors de l'administration d'Enbrel à des patients précédemment infectés 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, 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 précautions 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 lorsqu'il est administré seul. 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 évènements 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'angiœdème 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 institué.

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 de 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, traités par Enbrel, aucune diminution de l'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ou de changement dans la numération de la formule sanguine n'a été observé.

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 tolérance 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 après commercialisation (voir rubrique 4.8.).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients contrôle. 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'évaluation 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. Des précautions doivent être prises 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 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 ont un facteur de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport au groupe contrôle, 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 versus placebo en double aveugle 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 leur titre 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
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'aplasies médullaires, 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/entourage doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleurs pharyngées, ecchymoses, saignement, pâleur) chez le patient sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération 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 très 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 des patients ayant des antécédents de maladie démyélinisante ou en cas de survenue récente de maladie démyélinisante, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement associé
Dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 2 ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas montré de données de tolérance inattendues, et le profil de tolérance d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés seuls. Des études à long terme évaluant la tolérance de cette association sont actuellement en cours. La tolérance à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond 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.

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

Insuffisance cardiaque congestive
Les médecins devront utiliser Enbrel avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ont été rapportés après commercialisation, des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel. Ont été rapportés également de rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans antécédents cardiovasculaires connus. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux importantes études cliniques évaluant Enbrel dans le traitement de l'ICC ont été interrompues précocement du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données d'une de ces études 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 versus placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour 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 chez les patients présentant une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener
Un essai contrôlé versus 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 contrôle. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémies 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

Patients âgés
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 comparé à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement des patients âgés et une attention particulière doit être portée concernant la survenue des infections.

Population pédiatrique

Vaccinations
Il est recommandé que les enfants 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).

Maladie intestinale inflammatoire (MII) et uvéite chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI)
Des cas de MII et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel (voir rubrique 4.8).

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

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 seul, soit par l'anakinra seul (données historiques).

De plus, dans un essai contrôlé, en double aveugle, versus placebo, 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 seul (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 évènements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine
Dans une étude clinique 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 seuls. La signification clinique de cette interaction est inconnue. L'utilisation d'Enbrel en association avec la sulfasalazine ne doit être envisagée qu'avec précaution.

Absence d'interactions
Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque 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 significative n'a été observée dans les études avec le méthotrexate, la digoxine et la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse
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. Un taux plus élevé desmalformations congénitales majeures était observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (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. Ainsi, Enbrel n'est pas recommandé pendant la grossesse.

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 est généralement déconseillé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement
Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'etanercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Du fait que les immunoglobulines, comme de nombreux médicaments, peuvent être excrétées dans le lait maternel, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit de suspendre le traitement par Enbrel, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi 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 aussi 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'aplasie médullaire. 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 tabulée des effets indésirables
La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; rare (≥1/10000 à <1/1000) ; très rare (<1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations:

Très fréquent :	Infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées)*
Peu fréquent :	Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies et infection parasitaire)*
Rare :	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales, et à légionelle)*
Fréquence indéterminée :	Listériose, réactivation de l'hépatite B

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Peu fréquent :	Cancer cutané non mélanomateux * (voir rubrique 4.4)
Rare :	Lymphome, mélanome (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée:	Leucémie, carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Peu fréquent :	Thrombocytopénie
Rare :	Anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie*
Très rare :	Aplasie médullaire*

Affections du système immunitaire :

Fréquent :	Réactions allergiques (voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'autoanticorps*
Peu fréquent :	Vascularite systémique (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)
Rare :	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angiœdème, bronchospasme), sarcoïdose
Fréquence indéterminée:	Syndrome d'activation macrophagique*, aggravation des symptômes de dermatomyosite

Affections du système nerveux:

Rare :	Convulsions 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)
Très rare :	Episodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4)

Affections oculaires :

Peu fréquent :	Uvéites, sclérites

Affections cardiaques:

Rare :	Insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent :	Maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire)*

Affections hépatobiliaires :

Rare :	Elévation des enzymes hépatiques, hépatite auto-immune

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent :	Prurit,
Peu fréquent :	Angiœdème, urticaire, éruption cutanée, éruption psoriasiforme, psoriasis, y compris une première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse (principalement palmo-plantaire)
Rare :	Vascularite cutanée (incluant la vascularite leucocytoclastique), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Très rare :	Syndrome de Lyell

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Rare :	Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Très fréquent :	Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)*
Fréquent :	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 versus traitement 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. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Dans les 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 après 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 approximativement 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.

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

Infections graves
Dans les 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 des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel seul, soit par le méthotrexate seul, 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 traités avec le placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient une 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 facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement avec Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires), virales (y compris zona), bactériennes (incluant *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'évènements rapporté à l'exposition a été de 0,06 évènement pour 100 patients-année. 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 a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires (≥ 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 ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

Ont été rapportés, 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.

Pancytopénie et aplasie médullaire
Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Maladie interstitielle du poumon
Après commercialisation, des cas de maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains ont eu une 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 seul et 2% des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1000/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).

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. 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.

Depuis la commercialisation, des cas de maladie intestinale inflammatoire et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel ; un petit nombre de ces cas a récidivé lors de la reprise du traitement par Enbrel (voir rubrique 4.4).

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 évènements 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 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose d'attaque en intraveineuse de 32 mg/m^2, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m^2 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. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNFα), 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 les plaques de psoriasis, 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. 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 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, d'une étude 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 l'enfant atteint de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond. 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).

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% respectivement à 3 et 6 mois ; ACR 50 : Enbrel 41% et 40%, placebo 8% et 5% respectivement à 3 et 6 mois ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps de mesure pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

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 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

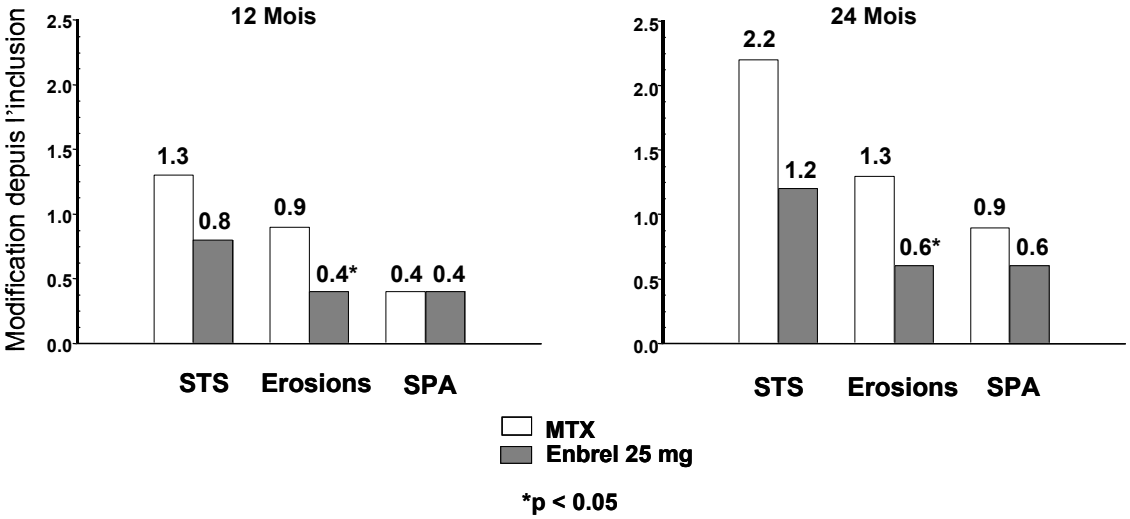
résultats avec 10 mg étaient intermédiaires entre le placebo et 25 mg. Enbrel était significativement supérieur au placebo sur tous les items des critères ACR, ainsi que sur les autres mesures d'activité de la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la 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'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.

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 études en ouvert (phase d'extension des études thérapeutiques).

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate dans une étude randomisée, contrôlée contre traitement actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère principal d'évaluation, chez 632 patients adultes ayant 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 INFÉRIEURE À 3 ANS



Dans une autre étude contrôlée versus traitement actif, randomisée, en double aveugle, l'efficacité clinique, la tolérance, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (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 un traitement de fond 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 comparé à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

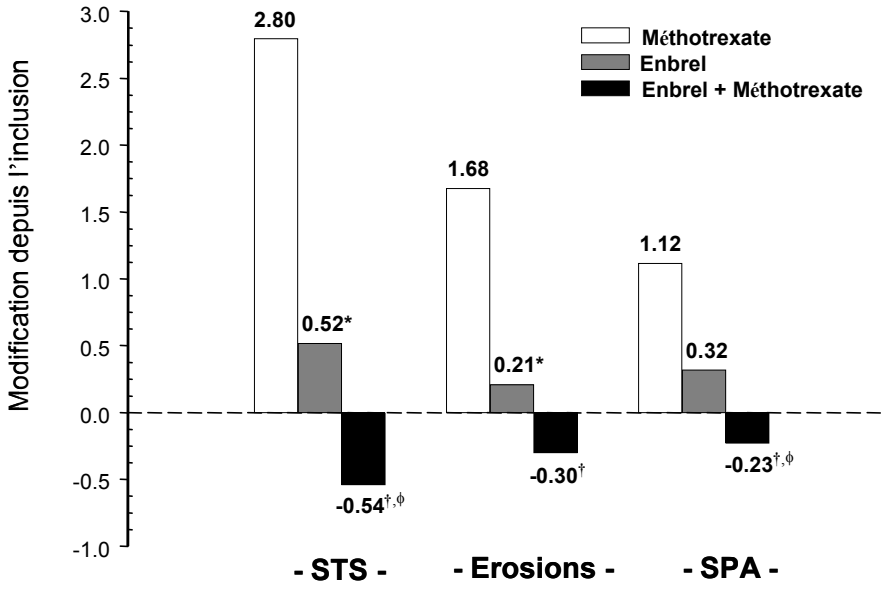
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS

Critère	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
Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : † = $p < 0,05$ 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)



Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : * = $p < 0,05$ 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 aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont aussi 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 seul et au méthotrexate seul (respectivement 62%, 50% et 36% ; $p < 0,05$). La différence entre Enbrel seul et méthotrexate seul a aussi 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 tolérance et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg en sous-cutanée) administrée une fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus 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 tolérance des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la 8ème semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16ème semaine, la 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 versus 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 traitements de fond (80%), et des corticoïdes (24%). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient continuer le méthotrexate à une dose constante ≤ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (basé sur 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 au long cours 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

	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 évaluation (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 à 6, 12 et 24 mois. 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 ≤ 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 continuaient 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 MOYENNE ANNUALISEE (ES) DU SCORE TOTAL DE SHARP DEPUIS L'INCLUSION

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

ES = erreur standard à la moyenne.
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, qui ont comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Un total de 401 patients a été inclus dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a inclus des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (VAS) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores VAS ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs VAS pour la douleur dorsale nocturne et la douleur dorsale totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des traitements de fond, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses constantes. 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, douleur dorsale, BASFI, et inflammation) et à 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. Comparé au placebo, le traitement avec Enbrel a montré 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 DANS 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 initialement recevaient ou non des traitements concomitants.

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

Dans une quatrième étude, la tolérance et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections sous-cutanées de 25 mg) administré une fois par semaine versus Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de tolérance 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
L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée dans 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 avoir une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins deux AINS. 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 3 des 4 domaines du critère 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 du rachis ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Comparé au placebo, le traitement avec 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.

Efficacité d'Enbrel contre placebo dans l'étude sur la SpA axiale : pourcentage de patients ayant atteint les objectifs

Réponse clinique 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 objectif 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).

Comparé 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 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique 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 patients ont progressé à un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

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 chacun 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, l'efficacité et la tolérance d'Enbrel ont été évaluées dans quatre études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo. Le critère primaire d'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 chronique en plaques avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un PASI ≥ 10 au moment du screening. 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 du 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 50 mg d'Enbrel, ou du 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%) comparativement au groupe traité par placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56% des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 comparativement à 5% des patients traités par 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----------		
		----------Enbrel---------					--------Enbrel----------			-------Enbrel----------	
Réponse (%)	Placebo n = 166 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 24[a]	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 12	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 24[a]	Placebo n = 193 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 196 sem 12	50 mg 2 fois/sem n = 196 sem 12	Placebo n = 46 sem 12	50 mg 1 fois/sem n = 96 sem 12	50 mg 1 fois/sem 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 plaque 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 montrant 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 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%) comparativement au groupe traité par 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 à 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 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). En conséquence, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit être basé sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps contre Enbrel
Des anticorps contre Enbrel ont été détectés dans le sérum de patients 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 un effet clinique ou des effets secondaires.

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

La proportion de patients qui ont développé des anticorps contre Enbrel dans des essais à long terme (de plus de 3,5 ans) 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 patients ayant 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 approximativement de plus de 9%.

Population pédiatrique

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique
La tolérance et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées dans une étude en 2 phases, de 69 enfants ayant 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 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 un placebo pendant 4 mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration ≥ 30% d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation ≥ 30% d'au plus 1 des 6 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 ≥ 30% de 3 des 6 critères et une amélioration ≥ 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 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 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.

Dans une étude d'extension de tolérance, 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 être traités 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 ayant 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 un bras, 60 patients atteints d'une oligoarthrite extensive (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 (au maximum 50 mg 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 tolérance est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

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 d'un arrêt ou d'une diminution de la dose recommandée d'Enbrel après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Enfants atteints de psoriasis en plaques
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère (défini par un score PGA ≥ 3, une surface cutanée atteinte ≥ 10%, et un PASI ≥ 12). Les patients inclus avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

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

RESULTATS A 12 SEMAINES CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE PSORIASIS EN PLAQUES

	Enbrel 0.8 mg/kg 1 fois/sem (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) [a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) [a]	24 (23%)
PGA "blanchi" ou "quasi blanchi", n (%)	56 (53%) [a]	14 (13%)

Abréviation: PGA-Evaluation globale par le médecin
a : $p < 0,0001$ comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients recevaient 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 patients 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 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'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 ± 0,66 μg/ml, l'aire sous la courbe étant de 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une Cmax de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une Cmin de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une aire sous la courbe

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 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'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'équilibre est de 10,4 l.

Elimination
L'étanercept 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'y a 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 ayant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

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.

Population pédiatrique

Enfants 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) 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.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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 (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 4 semaines, non renouvelable ; 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.

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

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.
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, 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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 : 3 février 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 50 mg poudre pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon 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). 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, CH_2 et CH_3, mais pas la région CH_1 de l'IgG1. Etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité spécifique d'etanercept est de $1,7 \times 10^6$ unités/mg.

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. DONNÉES 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.

Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

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 de l'enfant
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 de l'enfant. La Carte de Surveillance du Patient devra être donnée 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 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.

Patients âgés
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
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 dosage 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 plus de 4 ans, 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 de l'enfant (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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en 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

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 approximativement de 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 au 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 précaution aux patients ayant 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 débuter 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 un test dermique à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces examens sur la Carte de Surveillance du 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 ; des précautions devant être prises lors de l'administration d'Enbrel à des patients précédemment infectés 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, 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 précaution 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 lorsqu'il est administré seul. 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 évènements 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'angiœdème 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 institué.

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 de 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, aucune diminution de l'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ou de changement dans la numération de la formule sanguine n'a été observé.

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 tolérance 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 après commercialisation (voir rubrique 4.8.).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients contrôle. 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'évaluation 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. Des précautions doivent être prises 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 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 ont un facteur de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport au groupe contrôle, 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 versus placebo en double aveugle 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
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'aplasies médullaires, 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/entourage doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleurs pharyngées, ecchymoses, saignement, pâleur) chez le patient sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération 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 très 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 des patients ayant des antécédents de maladie démyélinisante ou en cas de survenue récente de maladie démyélinisante, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement associé
Dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 2 ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas montré de données de tolérance inattendues, et le profil de tolérance d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés seuls. Des études à long terme évaluant la tolérance de cette association sont actuellement en cours. La tolérance à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond 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.

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

Insuffisance cardiaque congestive
Les médecins devront utiliser Enbrel avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ont été rapportés après commercialisation, des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel. Ont été rapportés égalementde rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans antécédents cardiovasculaires connus. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux importantes études cliniques évaluant Enbrel dans le traitement de l'ICC ont été interrompues précocement du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données d'une de ces études 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 versus placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour 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 chez les patients présentant une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener
Un essai contrôlé versus 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 contrôle. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémies 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

Patients âgés
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 comparé à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement des patients âgés et une attention particulière doit être portée concernant la survenue des infections.

Population pédiatrique

Vaccinations
Il est recommandé que les enfants 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).

Maladie intestinale inflammatoire (MII) et uvéite chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI)
Des cas de MII et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel (voir rubrique 4.8).

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

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 seul, soit par l'anakinra seul (données historiques).

De plus, dans un essai contrôlé, en double aveugle, versus placebo, 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 seul (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 évènements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine
Dans une étude clinique 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 seuls. La signification clinique de cette interaction est inconnue. L'utilisation d'Enbrel en association avec la sulfasalazine ne doit être envisagée qu'avec précaution.

Absence d'interactions
Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque 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 significative n'a été observée dans les études avec le méthotrexate, la digoxine et la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse
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. Un taux plus élevé desmalformations congénitales majeures était observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (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. Ainsi, Enbrel n'est pas recommandé pendant la grossesse.

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 est généralement déconseillé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement
Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'etanercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Du fait que les immunoglobulines, comme de nombreux médicaments, peuvent être excrétées dans le lait maternel, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit de suspendre le traitement par Enbrel, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi 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 aussi 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'aplasie médullaire. 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 tabulée des effets indésirables
La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; rare (≥1/10000 à, <1/1000) ; très rare (<1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations:

Très fréquent :	Infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées)*
Peu fréquent :	Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies et infection parasitaire)*
Rare :	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales, et à légionelle)*
Fréquence indéterminée :	Listériose, réactivation de l'hépatite B

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Peu fréquent :	Cancer cutané non mélanomateux * (voir rubrique 4.4)
Rare :	Lymphome, mélanome (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée:	Leucémie, carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Peu fréquent :	Thrombocytopénie
Rare :	Anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie*
Très rare :	Aplasie médullaire*

Affections du système immunitaire :

Fréquent :	Réactions allergiques (voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'autoanticorps*
Peu fréquent :	Vascularite systémique (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)
Rare :	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angiœdème, bronchospasme), sarcoïdose
Fréquence indéterminée:	Syndrome d'activation macrophagique*, aggravation des symptômes de dermatomyosite

Affections du système nerveux:

Rare :	Convulsions 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)
Très rare :	Episodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4)

Affections oculaires :

Peu fréquent :	Uvéites, sclérites

Affections cardiaques:

Rare :	Insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent :	Maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire)*

Affections hépatobiliaires :

Rare :	Elévation des enzymes hépatiques, hépatite auto-immune

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent :	Prurit,
Peu fréquent :	Angiœdème, urticaire, éruption cutanée, éruption psoriasiforme, psoriasis, y compris une première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse (principalement palmo-plantaire)
Rare :	Vascularite cutanée (incluant la vascularite leucocytoclastique), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Très rare :	Syndrome de Lyell

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Rare :	Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Très fréquent :	Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)*
Fréquent :	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 versus traitement 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. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Dans les 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 après 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 approximativement 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.

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

Infections graves
Dans les 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 des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel seul, soit par le méthotrexate seul, 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 traités avec le placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient une 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 facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement avec Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires), virales (y compris zona), bactériennes (incluant *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'évènements rapporté à l'exposition a été de 0,06 évènement pour 100 patients-année. 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 a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires (≥ 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 ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

Ont été rapportés, 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.

Pancytopénie et aplasie médullaire
Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Maladie interstitielle du poumon
Après commercialisation, des cas de maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains ont eu une 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 seul et 2% des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1000/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).

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. 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.

Depuis la commercialisation, des cas de maladie intestinale inflammatoire et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel ; un petit nombre de ces cas a récidivé lors de la reprise du traitement par Enbrel (voir rubrique 4.4).

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 évènements 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 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose d'attaque en intraveineuse de 32 mg/m^2, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m^2 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. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNFα), 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 les plaques de psoriasis, 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. 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 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, d'une étude 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 l'enfant atteint de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond. 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).

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% respectivement à 3 et 6 mois ; ACR 50 : Enbrel 41% et 40%, placebo 8% et 5% respectivement à 3 et 6 mois ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps de mesure pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

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 début 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

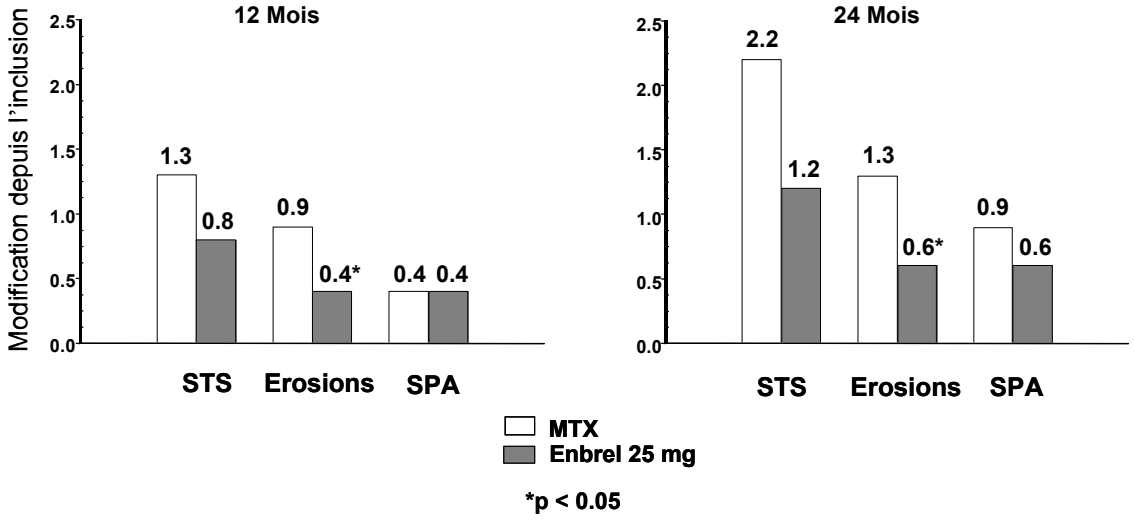
la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la raideur matinale. L'échelle HAQ (Health Assessment Questionnaire), incluant le handicap, l'activité, l'état mental, l'état général, l'état des fonctions articulaires, a été évaluée tous les 3 mois pendant l'étude. 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.

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 études en ouvert (phase d'extension des études thérapeutiques).

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate dans une étude randomisée, contrôlée contre traitement actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère principal d'évaluation, chez 632 patients adultes ayant 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 INFÉRIEURE À 3 ANS



Dans une autre étude contrôlée versus traitement actif, randomisée, en double aveugle, l'efficacité clinique, la tolérance, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (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 un traitement de fond 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 comparé à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

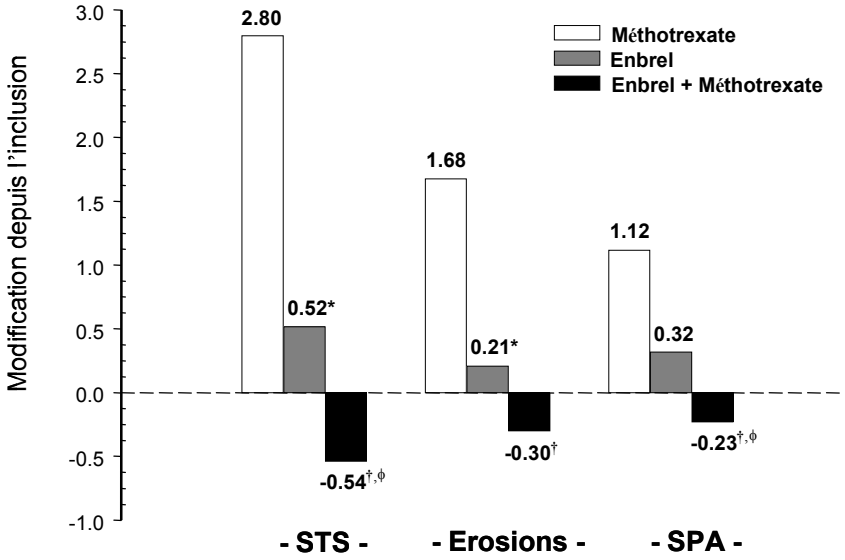
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS A 20 ANS

Critère	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
Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : † = $p < 0,05$ 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)



Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : * = $p < 0,05$ 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 aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont aussi 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 seul et au méthotrexate seul (respectivement 62%, 50% et 36% ; $p < 0,05$). La différence entre Enbrel seul et méthotrexate seul a aussi 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 tolérance et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg en sous-cutanée) administrée une fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus 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 tolérance des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la 8ème semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16ème semaine, la non-infériorité entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée. Il a été démontré qu'une injection unique d'étanercept 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 versus 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 traitements de fond (80%), et des corticoïdes (24%). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient continuer le méthotrexate à une dose constante ≤ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (basé sur 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 au long cours 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

	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 évaluation (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 à 6, 12 et 24 mois. 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 ≤ 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 continuaient 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 MOYENNE ANNUALISEE (ES) DU SCORE TOTAL DE SHARP DEPUIS L'INCLUSION

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

ES = erreur standard à la moyenne.
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, qui ont comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Un total de 401 patients a été inclus dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a inclus des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (VAS) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores VAS ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs VAS pour la douleur dorsale nocturne et la douleur dorsale totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des traitements de fond, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses constantes. 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, douleur dorsale, BASFI, et inflammation) et à 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. Comparé au placebo, le traitement avec Enbrel a montré 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 DANS 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 initialement recevaient ou non des traitements concomitants.

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

Dans une quatrième étude, la tolérance et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections sous-cutanées de 25 mg) administré une fois par semaine versus Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de tolérance 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
L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée dans 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 avoir une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins deux AINS. 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 3 des 4 domaines du critère 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 du rachis ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Comparé au placebo, le traitement avec 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.

Efficacité d'Enbrel contre placebo dans l'étude sur la SpA axiale : pourcentage de patients ayant atteint les objectifs

Réponse clinique 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 objectif 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).

Comparé 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 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique 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 patients ont progressé à un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

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 chacun 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, l'efficacité et la tolérance d'Enbrel ont été évaluées dans quatre études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo. Le critère primaire d'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 chronique en plaques avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un PASI ≥ 10 au moment du screening. 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 du 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 50 mg d'Enbrel, ou du 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%) comparativement au groupe traité par placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56% des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 comparativement à 5% des patients traités par 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----------		
		----------Enbrel---------					--------Enbrel----------			-------Enbrel------	
Réponse (%)	Placebo n = 166 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 24 [a]	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 12	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 24[a]	Placebo n = 193 sem 12	25 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	50 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	Placebo n = 46 sem 12	50 mg 1 fois/ sem n = 96 sem 12	50 mg 1 fois/ Sem 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 ≥ 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 montrant 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 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%) comparativement au groupe traité par 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 à 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 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). En conséquence, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit être basé sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps contre Enbrel
Des anticorps contre Enbrel ont été détectés dans le sérum de patients 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 un effet clinique ou des effets secondaires.

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

La proportion de patients qui ont développé des anticorps contre Enbrel dans des essais à long terme (de plus de 3,5 ans) 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 patients ayant 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 approximativement de plus de 9%.

Population pédiatrique

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique
La tolérance et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées dans une étude en 2 phases, de 69 enfants ayant 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 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 un placebo pendant 4 mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration ≥ 30% d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation ≥ 30% d'au plus 1 des 6 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 ≥ 30% de 3 des 6 critères et une amélioration ≥ 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 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 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.

Dans une étude d'extension de tolérance, 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 être traités 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 ayant 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 un bras, 60 patients atteints d'une oligoarthrite extensive (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 (au maximum 50 mg 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 tolérance est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

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 d'un arrêt ou d'une diminution de la dose recommandée d'Enbrel après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Enfants atteints de psoriasis en plaques
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère (défini par un score PGA ≥ 3, une surface cutanée atteinte ≥ 10%, et un PASI ≥ 12). Les patients

inclus avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

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

RESULTATS A 12 SEMAINES CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE PSORIASIS EN PLAQUES

	Enbrel 0.8 mg/kg 1 fois/sem (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) [a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) [a]	24 (23%)
PGA "blanchi" ou "quasi blanchi", n (%)	56 (53%) [a]	14 (13%)

Abréviation: PGA-Evaluation globale par le médecin
a : $p < 0,0001$ comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients recevaient 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 patients 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 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'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 ± 0,66 μg/ml, l'aire sous la courbe étant de 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une Cmax de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une Cmin de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une aire sous la courbe 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 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'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'équilibre est de 10,4 l.

Elimination
L'étanercept 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'y a 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 ayant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

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.

Population pédiatrique

Enfants 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) 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.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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 (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

3 ans.

La stabilité physico-chimique d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures entre +2°C et +8°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 comprise entre +2°C et +8°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.

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

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. Chaque coffret contient 2, 4 ou 12 flacons 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
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, 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 pour la préparation et l'injection d'Enbrel".

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

EU/1/99/126/006
EU/1/99/126/007
EU/1/99/126/008

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

Date de première autorisation : 3 février 2000
Date du dernier renouvellement : 3 février 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 50 mg poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon 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). 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, CH_2 et CH_3, mais pas la région CH_1 de l'IgG1. Etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité spécifique d'etanercept est de $1,7 \times 10^6$ unités/mg.

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. DONNÉES 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.

Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

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 de l'enfant
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 de l'enfant. La Carte de Surveillance du Patient devra être donnée 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 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.

Patients âgés
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
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 dosage 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 plus de 4 ans, 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 de l'enfant (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, l'administration et la réutilisation du flacon reconstitué d'Enbrel sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en 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

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 approximativement de 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 au 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 précaution aux patients ayant 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 débuter 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 un test dermique à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces examens sur la Carte de Surveillance du 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 ; des précautions devant être prises lors de l'administration d'Enbrel à des patients précédemment infectés 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, 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 précaution 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 lorsqu'il est administré seul. 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 évènements 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'angiœdème 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 institué.

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 de 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, aucune diminution de l'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ou de changement dans la numération de la formule sanguine n'a été observé.

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 tolérance et l'efficacité d'Enbrel chez des patients immunodéprimés ou atteints d'infections chroniques 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 après commercialisation (voir rubrique 4.8.).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients contrôle. 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'évaluation 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. Des précautions doivent être prises 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 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 ont un facteur de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport au groupe contrôle, 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 versus placebo en double aveugle 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 leur titre 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
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'aplasies médullaires, 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/entourage doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleurs pharyngées, ecchymoses, saignement, pâleur) chez le patient sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération 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 très 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 des patients ayant des antécédents de maladie démyélinisante ou en cas de survenue récente de maladie démyélinisante, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement associé
Dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 2 ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas montré de données de tolérance inattendues, et le profil de tolérance d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés seuls. Des études à long terme évaluant la tolérance de cette association sont actuellement en cours. La tolérance à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond 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.

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

Insuffisance cardiaque congestive
Les médecins devront utiliser Enbrel avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ont été rapportés après commercialisation, des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel. Ont été rapportés également de rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans antécédents cardiovasculaires connus. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux importantes études cliniques évaluant Enbrel dans le traitement de l'ICC ont été interrompues précocement du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données d'une de ces études 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 versus placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour 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 chez les patients présentant une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener
Un essai contrôlé versus 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 contrôle. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémies 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

Patients âgés
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 comparé à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement des patients âgés et une attention particulière doit être portée concernant la survenue des infections.

Population pédiatrique

Vaccinations
Il est recommandé que les enfants 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).

Maladie intestinale inflammatoire (MII) et uvéite chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI)
Des cas de MII et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel (voir rubrique 4.8).

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 seul, soit par l'anakinra seul (données historiques).

De plus, dans un essai contrôlé, en double aveugle, versus placebo, 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 seul (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 évènements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine
Dans une étude clinique 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 seuls. La signification clinique de cette interaction est inconnue. L'utilisation d'Enbrel en association avec la sulfasalazine ne doit être envisagée qu'avec précaution.

Absence d'interactions
Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque 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 significative n'a été observée dans les études avec le méthotrexate, la digoxine et la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse
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. Un taux plus élevé desmalformations congénitales majeures était observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (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. Ainsi, Enbrel n'est pas recommandé pendant la grossesse.

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 est généralement déconseillé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement
Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'etanercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Du fait que les immunoglobulines, comme de nombreux médicaments, peuvent être excrétées dans le lait maternel, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit de suspendre le traitement par Enbrel, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi 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 aussi 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'aplasie médullaire. 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 tabulée des effets indésirables
La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; rare (≥1/10000 à <1/1000) ; très rare (<1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations:

Très fréquent :	Infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées)*
Peu fréquent :	Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies et infection parasitaire)*
Rare :	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales, et à légionelle)*
Fréquence indéterminée :	Listériose, réactivation de l'hépatite B

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Peu fréquent :	Cancer cutané non mélanomateux * (voir rubrique 4.4)
Rare :	Lymphome, mélanome (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée:	Leucémie, carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Peu fréquent :	Thrombocytopénie
Rare :	Anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie*
Très rare :	Aplasie médullaire*

Affections du système immunitaire :

Fréquent :	Réactions allergiques (voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'autoanticorps*
Peu fréquent :	Vascularite systémique (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)
Rare :	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angiœdème, bronchospasme), sarcoïdose
Fréquence indéterminée:	Syndrome d'activation macrophagique*, aggravation des symptômes de dermatomyosite

Affections du système nerveux:

Rare :	Convulsions 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)
Très rare :	Episodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4)

Affections oculaires :

Peu fréquent :	Uvéites, sclérites

Affections cardiaques :

Rare :	Insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent :	Maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire)*

Affections hépatobiliaires :

Rare :	Elévation des enzymes hépatiques, hépatite auto-immune

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent :	Prurit,
Peu fréquent :	Angiœdème, urticaire, éruption cutanée, éruption psoriasiforme, psoriasis, y compris une première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse (principalement palmo-plantaire)
Rare :	Vascularite cutanée (incluant la vascularite leucocytoclastique), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Très rare :	Syndrome de Lyell

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Rare :	Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Très fréquent :	Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)*
Fréquent :	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 versus traitement 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. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Dans les 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 après 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 approximativement 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.

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

Infections graves
Dans les 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 des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel seul, soit par le méthotrexate seul, 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 traités avec le placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient une 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 facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement avec Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires), virales (y compris zona), bactériennes (incluant *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'évènements rapporté à l'exposition a été de 0,06 évènement pour 100 patients-année. 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 a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires (≥ 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 ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

Ont été rapportés, 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.

Pancytopénie et aplasie médullaire
Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Maladie interstitielle du poumon
Après commercialisation, des cas de maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains ont eu une 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 seul et 2% des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1000/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).

<u>Population pédiatrique</u>

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. 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.

Depuis la commercialisation, des cas de maladie intestinale inflammatoire et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel ; un petit nombre de ces cas a récidivé lors de la reprise du traitement par Enbrel (voir rubrique 4.4).

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 évènements 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 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose d'attaque en intraveineuse de 32 mg/m^2, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m^2 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. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNFα), 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 les plaques de psoriasis, 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. 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 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, d'une étude 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 l'enfant atteint de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond. 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).

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% respectivement à 3 et 6 mois ; ACR 50 : Enbrel 41% et 40%, placebo 8% et 5% respectivement à 3 et 6 mois ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps de mesure pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

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 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

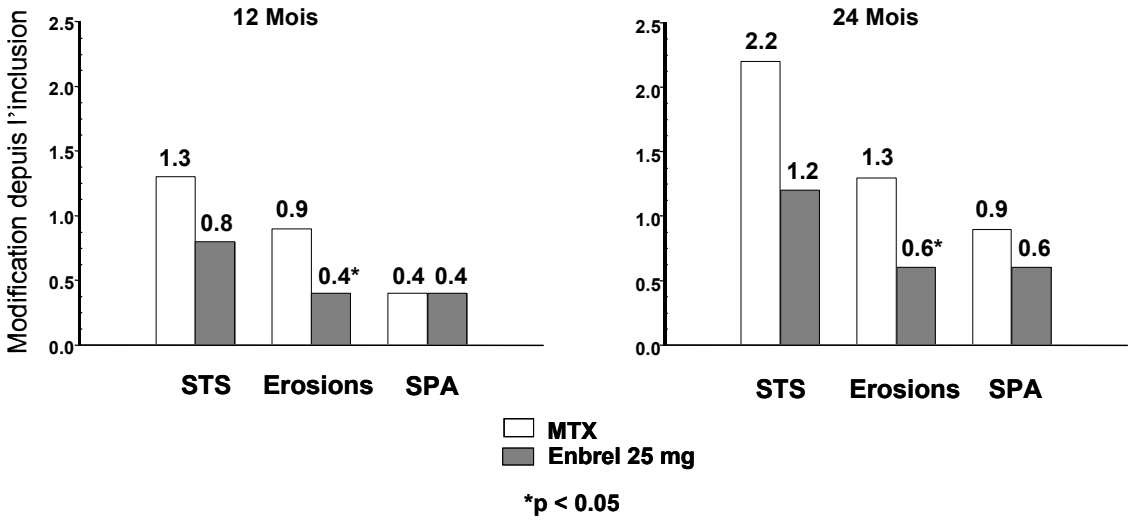
résultats avec 10 mg étaient intermédiaires entre le placebo et 25 mg. Enbrel était significativement supérieur au placebo sur tous les items des critères ACR, ainsi que sur les autres mesures d'activité de la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la 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'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.

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 études en ouvert (phase d'extension des études thérapeutiques).

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate dans une étude randomisée, contrôlée contre traitement actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère principal d'évaluation, chez 632 patients adultes ayant 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 INFÉRIEURE À 3 ANS



*p < 0.05

Dans une autre étude contrôlée versus traitement actif, randomisée, en double aveugle, l'efficacité clinique, la tolérance, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (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 un traitement de fond 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 comparé à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

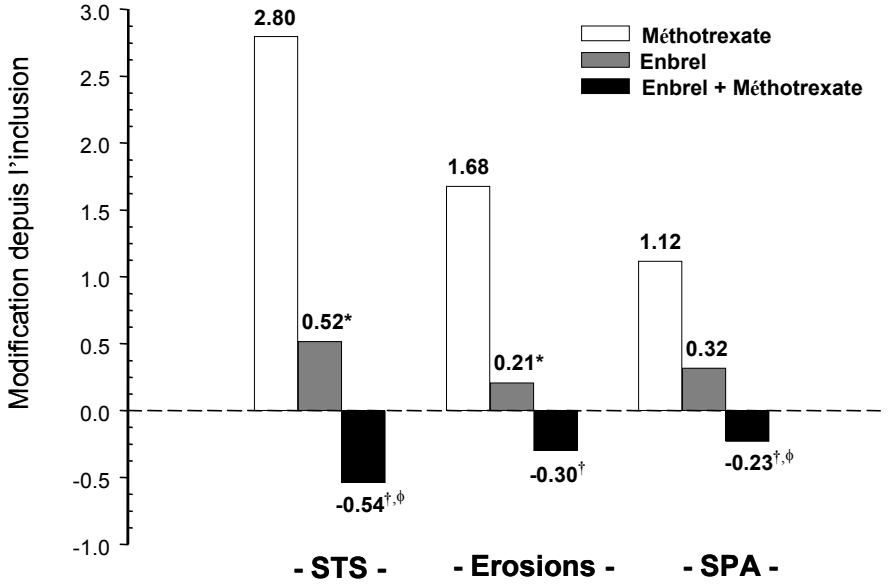
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS

Critère	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
Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : † = $p < 0,05$ 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)



Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : * = $p < 0,05$ 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 aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont aussi 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 seul et au méthotrexate seul (respectivement 62%, 50% et 36% ; $p < 0,05$). La différence entre Enbrel seul et méthotrexate seul a aussi 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 tolérance et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg en sous-cutanée) administrée une fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus 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 tolérance des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la 8ème semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16ème semaine, la non-infériorité entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée. Il a été démontré qu'une injection unique d'étanercept 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 versus 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 traitements de fond (80%), et des corticoïdes (24%). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient continuer le méthotrexate à une dose constante ≤ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (basé sur 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 au long cours 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

	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 évaluation (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 à 6, 12 et 24 mois. 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 ≤ 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 continuaient 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 MOYENNE ANNUALISEE (ES) DU SCORE TOTAL DE SHARP DEPUIS L'INCLUSION

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

ES = erreur standard à la moyenne.
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, qui ont comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Un total de 401 patients a été inclus dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a inclus des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (VAS) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores VAS ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs VAS pour la douleur dorsale nocturne et la douleur dorsale totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des traitements de fond, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses constantes. 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, douleur dorsale, BASFI, et inflammation) et à 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. Comparé au placebo, le traitement avec Enbrel a montré 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 DANS 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 initialement recevaient ou non des traitements concomitants.

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

Dans une quatrième étude, la tolérance et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections sous-cutanées de 25 mg) administré une fois par semaine versus Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de tolérance 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
L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée dans 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 avoir une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins deux AINS. 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 3 des 4 domaines du critère 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 du rachis ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Comparé au placebo, le traitement avec 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.

Efficacité d'Enbrel contre placebo dans l'étude sur la SpA axiale : pourcentage de patients ayant atteint les objectifs

Réponse clinique 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 objectif 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).

Comparé 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 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique 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 patients ont progressé à un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

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 chacun 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, l'efficacité et la tolérance d'Enbrel ont été évaluées dans quatre études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo. Le critère primaire d'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 chronique en plaques avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un PASI ≥ 10 au moment du screening. 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 du 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 50 mg d'Enbrel, ou du 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%) comparativement au groupe traité par placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56% des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 comparativement à 5% des patients traités par 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----------		
		----------Enbrel---------					--------Enbrel----------			-------Enbrel------	
Réponse (%)	Placebo n = 166 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 24 [a]	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 12	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 24[a]	Placebo n = 193 sem 12	25 mg 2 fois/ Sem n = 196 sem 12	50 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	Placebo n = 46 sem 12	50 mg 1 fois/ sem n = 96 sem 12	50 mg 1 fois/ Sem 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 plaque 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 montrant 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 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%) comparativement au groupe traité par 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 à 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 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). En conséquence, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit être basé sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps contre Enbrel
Des anticorps contre Enbrel ont été détectés dans le sérum de patients 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 un effet clinique ou des effets secondaires.

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

La proportion de patients qui ont développé des anticorps contre Enbrel dans des essais à long terme (de plus de 3,5 ans) 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 patients ayant 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 approximativement de plus de 9%.

Population pédiatrique

Enfants atteints d’arthrite juvénile idiopathique
La tolérance et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées dans une étude en 2 phases, de 69 enfants ayant 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 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 un placebo pendant 4 mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration ≥ 30% d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation ≥ 30% d'au plus 1 des 6 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 ≥ 30% de 3 des 6 critères et une amélioration ≥ 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 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 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.

Dans une étude d'extension de tolérance, 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 être traités 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 ayant 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 un bras, 60 patients atteints d'une oligoarthrite extensive (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 (au maximum 50 mg 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 tolérance est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

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 d'un arrêt ou d'une diminution de la dose recommandée d'Enbrel après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Enfants atteints de psoriasis en plaques
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère (défini par un score PGA ≥ 3, une surface cutanée atteinte ≥ 10%, et un PASI ≥ 12). Les patients

inclus avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

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

RESULTATS A 12 SEMAINES CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE PSORIASIS EN PLAQUES

	Enbrel 0.8 mg/kg 1 fois/sem (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) [a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) [a]	24 (23%)
PGA "blanchi" ou "quasi blanchi", n (%)	56 (53%) [a]	14 (13%)

Abréviation: PGA-Evaluation globale par le médecin
a : $p < 0,0001$ comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients recevaient 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 patients 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 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'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 ± 0,66 μg/ml, l'aire sous la courbe étant de 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une Cmax de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une Cmin de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une aire sous la courbe 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 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'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'équilibre est de 10,4 l.

Elimination
L'étanercept 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'y a 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 ayant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

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.

Population pédiatrique

Enfants 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) 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.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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 standards 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 (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.

La stabilité physico-chimique d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures entre +2°C et +8°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 comprise entre +2°C et +8°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.

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

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.

Chaque coffret contient 2, 4 ou 12 flacons d'Enbrel avec 2, 4, ou 12 seringues pré-remplies de solvant, 2, 4 ou 12 aiguilles, 2, 4 ou 12 adaptateurs pour flacon et 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
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, 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

EU/1/99/126/009
EU/1/99/126/010
EU/1/99/126/011

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

Date de première autorisation : 3 février 2000
Date du dernier renouvellement : 3 février 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 25 mg solution injectable en seringue pré-remplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue pré-remplie 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, CH_2 et CH_3, mais pas la région CH_1 de l'IgG1. Etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité spécifique d'etanercept est de $1,7 \times 10^6$ unités/mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore ou jaune pâle (voir rubrique 6.5).

4. DONNÉES 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.

Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

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 de l'enfant
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 de l'enfant. La Carte de Surveillance du Patient devra être donnée 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 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 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.

Patients âgés
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 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).

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 dosage 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 plus de 4 ans, 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 de l'enfant (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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en 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

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 approximativement de 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 au 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 évaluée et 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 précaution aux patients ayant 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 débuter 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 un test dermique à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces examens sur la Carte de Surveillance du 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 ; des précautions devant être prises lors de l'administration d'Enbrel à des patients précédemment infectés 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, 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 précaution 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 lorsqu'il est administré seul. 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 évènements 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'angiœdème 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 institué.

Le protège aiguille de la seringue pré-remplie contient du latex (caoutchouc naturel) pouvant causer des réactions d'hypersensibilité lors de sa manipulation ou lorsque Enbrel est administré chez des personnes présentant une sensibilité au latex connue ou possible.

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 de 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, aucune diminution de l'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ou de changement dans la numération de la formule sanguine n'a été observé.

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 tolérance 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 après commercialisation (voir rubrique 4.8.).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients contrôle. 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'évaluation 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. Des précautions doivent être prises 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 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 ont un facteur de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport au groupe contrôle, 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 versus placebo en double aveugle 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 leur titre 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
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'aplasies médullaires, 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/entourage doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleurs pharyngées, ecchymoses, saignement, pâleur) chez le patient sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération 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 très 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 des patients ayant des antécédents de maladie démyélinisante ou en cas de survenue récente de maladie démyélinisante, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement associé
Dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 2 ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas montré de données de tolérance inattendues, et le profil de tolérance d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés seuls. Des études à long terme évaluant la tolérance de cette association sont actuellement en cours. La tolérance à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond 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.

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

Insuffisance cardiaque congestive
Les médecins devront utiliser Enbrel avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ont été rapportés après commercialisation, des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel. Ont été rapportés également de rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans antécédents cardiovasculaires connus. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux importantes études cliniques évaluant Enbrel dans le traitement de l'ICC ont été interrompues précocement du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données d'une de ces études 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 versus placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour 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 chez les patients présentant une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener
Un essai contrôlé versus 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 contrôle. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémies 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

Patients âgés
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 comparé à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement des patients âgés et une attention particulière doit être portée concernant la survenue des infections.

Population pédiatrique

Vaccinations
Il est recommandé que les enfants 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).

Maladie intestinale inflammatoire (MII) et uvéite chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI)
Des cas de MII et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel (voir rubrique 4.8).

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

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 seul, soit par l'anakinra seul (données historiques).

De plus, dans un essai contrôlé, en double aveugle, versus placebo, 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 seul (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 évènements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine
Dans une étude clinique 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 seuls. La signification clinique de cette interaction est inconnue. L'utilisation d'Enbrel en association avec la sulfasalazine ne doit être envisagée qu'avec précaution.

Absence d'interactions
Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque 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 significative n'a été observée dans les études avec le méthotrexate, la digoxine et la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse
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. Un taux plus élevé desmalformations congénitales majeures était observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (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. Ainsi, Enbrel n'est pas recommandé pendant la grossesse.

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 est généralement déconseillé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement
Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'etanercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Du fait que les immunoglobulines, comme de nombreux médicaments, peuvent être excrétées dans le lait maternel, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit de suspendre le traitement par Enbrel, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi 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 aussi 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'aplasie médullaire. 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 tabulée des effets indésirables
La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; rare (≥1/10000 à <1/1000) ; très rare (<1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :

Très fréquent :	Infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées)*
Peu fréquent :	Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies et infection parasitaire)*
Rare :	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales, et à légionelle)*
Fréquence indéterminée :	Listériose, réactivation de l'hépatite B

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Peu fréquent :	Cancer cutané non mélanomateux * (voir rubrique 4.4)
Rare :	Lymphome, mélanome (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée:	Leucémie, carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Peu fréquent :	Thrombocytopénie
Rare :	Anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie*
Très rare :	Aplasie médullaire*

Affections du système immunitaire :

Fréquent :	Réactions allergiques (voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'autoanticorps*
Peu fréquent :	Vascularite systémique (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)
Rare :	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angiœdème, bronchospasme), sarcoïdose
Fréquence indéterminée:	Syndrome d'activation macrophagique*, aggravation des symptômes de dermatomyosite

Affections du système nerveux:

Rare :	Convulsions 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)
Très rare :	Episodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4)

Affections oculaires :

Peu fréquent :	Uvéites, sclérites

Affections cardiaques :

Rare :	Insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent :	Maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire)*

Affections hépatobiliaires :

Rare :	Elévation des enzymes hépatiques, hépatite auto-immune

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent :	Prurit,
Peu fréquent :	Angiœdème, urticaire, éruption cutanée, éruption psoriasiforme, psoriasis, y compris une première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse (principalement palmo-plantaires)
Rare :	Vascularite cutanée (incluant la vascularite leucocytoclastique), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Très rare :	Syndrome de Lyell

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Rare :	Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Très fréquent :	Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)*
Fréquent :	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 versus traitement 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. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Dans les 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 après 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 approximativement 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.

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

Infections graves
Dans les 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 des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel seul, soit par le méthotrexate seul, 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 traités avec le placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient une 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 facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement avec Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires),virales (y compris zona), bactériennes (incluant *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'évènements rapporté à l'exposition a été de 0,06 évènement pour 100 patients-année. 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 a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires (≥ 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 ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

Ont été rapportés, 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.

Pancytopénie et aplasie médullaire
Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Maladie interstitielle du poumon
Après commercialisation, des cas de maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains ont eu une 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 seul et 2% des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1000/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).

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. 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.

Depuis la commercialisation, des cas de maladie intestinale inflammatoire et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel ; un petit nombre de ces cas a récidivé lors de la reprise du traitement par Enbrel (voir rubrique 4.4).

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 évènements 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 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose d'attaque en intraveineuse de 32 mg/m^2, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m^2 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. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNFα), 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 les plaques de psoriasis, 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. 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 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, d'une étude 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 l'enfant atteint de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond. 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).

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% respectivement à 3 et 6 mois ; ACR 50 : Enbrel 41% et 40%, placebo 8% et 5% respectivement à 3 et 6 mois ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps de mesure pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

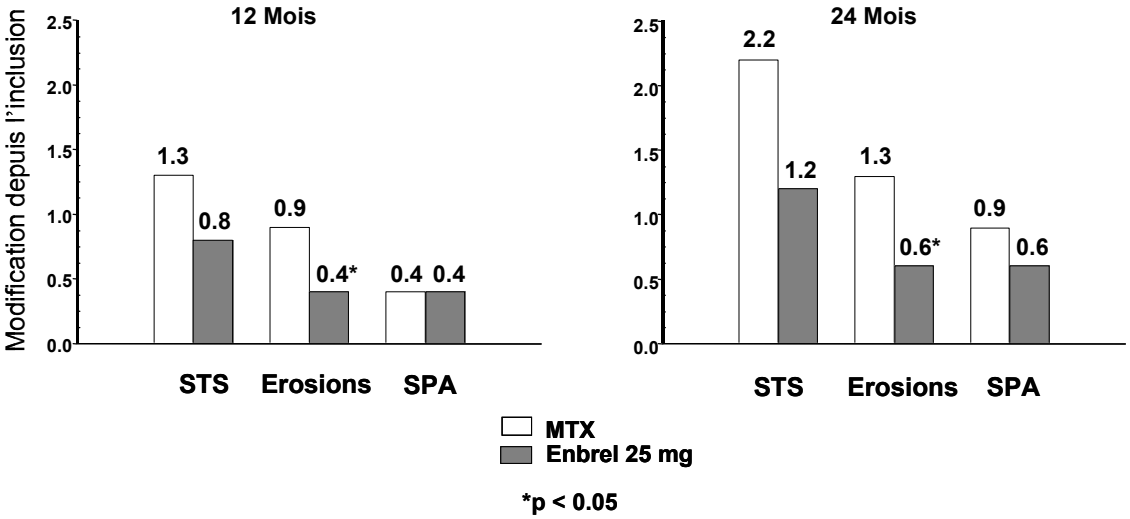
Environ 15% des patients recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5% des patients sous placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment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

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 études en ouvert (phase d'extension des études thérapeutiques).

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate dans une étude randomisée, contrôlée contre traitement actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère principal d'évaluation, chez 632 patients adultes ayant 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 INFÉRIEURE À 3 ANS



Dans une autre étude contrôlée versus traitement actif, randomisée, en double aveugle, l'efficacité clinique, la tolérance, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (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 un traitement de fond 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 comparé à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

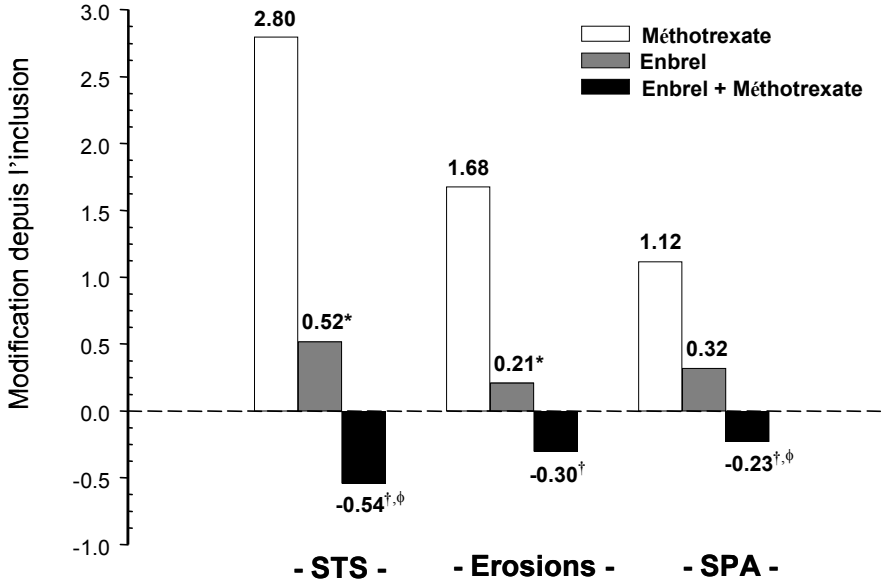
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS

Critère	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
Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : † = $p < 0,05$ 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)



Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : * = $p < 0,05$ 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 aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont aussi 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 seul et au méthotrexate seul (respectivement 62%, 50% et 36% ; $p < 0,05$). La différence entre Enbrel seul et méthotrexate seul a aussi 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 tolérance et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg en sous-cutanée) administrée une fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus 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 tolérance des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la 8ème semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16ème semaine, la 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 versus 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 traitements de fond (80%), et des corticoïdes (24%). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient continuer le méthotrexate à une dose constante ≤ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (basé sur 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 au long cours 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

	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 évaluation (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 à 6, 12 et 24 mois. 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 ≤0,5) à 12 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo (respectivement 73% vs 47%, p≤0,001). L'effet d'Enbrel sur l'aggravation radiographique était maintenu chez les patients qui continuaient 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 MOYENNE ANNUALISEE (ES) DU SCORE TOTAL DE SHARP DEPUIS L'INCLUSION

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

ES = erreur standard à la moyenne.
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, qui ont comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Un total de 401 patients a été inclus dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a inclus des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (VAS) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores VAS ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs VAS pour la douleur dorsale nocturne et la douleur dorsale totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des traitements de fond, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses constantes. 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, douleur dorsale, BASFI, et inflammation) et à 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. Comparé au placebo, le traitement avec Enbrel a montré 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 DANS 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 initialement recevaient ou non des traitements concomitants.

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

Dans une quatrième étude, la tolérance et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections sous-cutanées de 25 mg) administré une fois par semaine versus Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de tolérance 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
L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée dans 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 avoir une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins deux AINS. 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 3 des 4 domaines du critère 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 du rachis ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Comparé au placebo, le traitement avec 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.

Efficacité d'Enbrel contre placebo dans l'étude sur la SpA axiale : pourcentage de patients ayant atteint les objectifs

Réponse clinique 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 objectif 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).

Comparé 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 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique 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 patients ont progressé à un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

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 chacun 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, l'efficacité et la tolérance d'Enbrel ont été évaluées dans quatre études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo. Le critère primaire d'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 chronique en plaques avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un PASI ≥ 10 au moment du screening. 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 du 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 50 mg d'Enbrel, ou du 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%) comparativement au groupe traité par placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56% des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 comparativement à 5% des patients traités par 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----------		
		----------Enbrel---------					--------Enbrel----------			-------Enbrel------	
Réponse (%)	Placebo n = 166 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 24 [a]	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 12	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 24[a]	Placebo n = 193 sem 12	25 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	50 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	Placebo n = 46 sem 12	50 mg 1 fois/ sem n = 96 sem 12	50 mg 1 fois/ Sem 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 plaque 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 montrant 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 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%) comparativement au groupe traité par 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 à 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 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). En conséquence, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit être basé sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps contre Enbrel
Des anticorps contre Enbrel ont été détectés dans le sérum de patients 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 un effet clinique ou des effets secondaires.

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

La proportion de patients qui ont développé des anticorps contre Enbrel dans des essais à long terme (de plus de 3,5 ans) 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 patients ayant 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 approximativement de plus de 9%.

Population pédiatrique

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique
La tolérance et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées dans une étude en 2 phases, de 69 enfants ayant 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 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 un placebo pendant 4 mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration ≥ 30% d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation ≥ 30% d'au plus 1 des 6 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 ≥ 30% de 3 des 6 critères et une amélioration ≥ 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 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 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.

Dans une étude d'extension de tolérance, 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 être traités 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 ayant 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 un bras, 60 patients atteints d'une oligoarthrite extensive (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 (au maximum 50 mg 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 tolérance est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

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 d'un arrêt ou d'une diminution de la dose recommandée d'Enbrel après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Enfants atteints de psoriasis en plaques
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère (défini par un score PGA ≥ 3, une surface cutanée atteinte ≥ 10%, et un PASI ≥ 12). Les patients

inclus avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

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

RESULTATS A 12 SEMAINES CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE PSORIASIS EN PLAQUES

	Enbrel 0.8 mg/kg 1 fois/sem (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) [a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) [a]	24 (23%)
PGA "blanchi" ou "quasi blanchi", n (%)	56 (53%) [a]	14 (13%)

Abréviation: PGA-Evaluation globale par le médecin
a : $p < 0,0001$ comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients recevaient 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 patients 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 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'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.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une Cmax de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une Cmin de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une aire sous la courbe 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 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'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'équilibre est de 10,4 l.

Elimination
L'étanercept 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'y a 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 ayant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

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.

Population pédiatrique

Enfants 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) 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.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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 4 semaines, non renouvelable ; 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.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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 ou 24 seringues pré-remplies d'Enbrel et 4, 8 ou 24 tampons alcoolisés.
Le protège aiguille contient du caoutchouc naturel (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 ou jaune 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

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

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

Date de première autorisation : 3 février 2000
Date du dernier renouvellement : 3 février 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 50 mg solution injectable en seringue pré-remplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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). 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, CH_2 et CH_3, mais pas la région CH_1 de l'IgG1. Etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité spécifique d'etanercept est de $1,7 \times 10^6$ unités/mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore ou jaune pâle (voir rubrique 6.5).

4. DONNÉES 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.

Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

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 de l'enfant
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 de l'enfant. La Carte de Surveillance du Patient devra être donnée 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 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.

Patients âgés
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 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).

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 dosage 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 plus de 4 ans, 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 de l'enfant (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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en 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

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 approximativement de 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 au 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 évaluée et 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 précaution aux patients ayant 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 débuter 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 un test dermique à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces examens sur la Carte de Surveillance du 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 ; des précautions devant être prises lors de l'administration d'Enbrel à des patients précédemment infectés 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, 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 précaution 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 lorsqu'il est administré seul. 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 évènements 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'angiœdème 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 institué.

Le protège aiguille de la seringue pré-remplie contient du latex (caoutchouc naturel) pouvant causer des réactions d'hypersensibilité lors de sa manipulation ou lorsque Enbrel est administré chez des personnes présentant une sensibilité au latex connue ou possible.

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 de 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, aucune diminution de l'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ou de changement dans la numération de la formule sanguine n'a été observé.

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 tolérance 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 après commercialisation (voir rubrique 4.8.).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients contrôle. 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'évaluation 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. Des précautions doivent être prises 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 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 ont un facteur de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport au groupe contrôle, 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 versus placebo en double aveugle 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 leur titre 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
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'aplasies médullaires, 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/entourage doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleurs pharyngées, ecchymoses, saignement, pâleur) chez les patients sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération 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 très 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 des patients ayant des antécédents de maladie démyélinisante ou en cas de survenue récente de maladie démyélinisante, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement associé
Dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 2 ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas montré de données de tolérance inattendues, et le profil de tolérance d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés seuls. Des études à long terme évaluant la tolérance de cette association sont actuellement en cours. La tolérance à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond 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.

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

Insuffisance cardiaque congestive
Les médecins devront utiliser Enbrel avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ont été rapportés après commercialisation, des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel. Ont été rapportés également de rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans antécédents cardiovasculaires connus. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux importantes études cliniques évaluant Enbrel dans le traitement de l'ICC ont été interrompues précocement du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données d'une de ces études 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 versus placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour 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 chez les patients présentant une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener
Un essai contrôlé versus 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 contrôle. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémies 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

Patients âgés
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 comparé à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement des patients âgés et une attention particulière doit être portée concernant la survenue des infections.

Population pédiatrique

Vaccinations
Il est recommandé que les enfants 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).

Maladie intestinale inflammatoire (MII) et uvéite chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI)
Des cas de MII et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel (voir rubrique 4.8).

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

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 seul, soit par l'anakinra seul (données historiques).

De plus, dans un essai contrôlé, en double aveugle, versus placebo, 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 seul (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 évènements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine
Dans une étude clinique 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 seuls. La signification clinique de cette interaction est inconnue. L'utilisation d'Enbrel en association avec la sulfasalazine ne doit être envisagée qu'avec précaution.

Absence d'interactions
Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque 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 significative n'a été observée dans les études avec le méthotrexate, la digoxine et la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse
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. Un taux plus élevé desmalformations congénitales majeures était observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (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. Ainsi, Enbrel n'est pas recommandé pendant la grossesse.

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 est généralement déconseillé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement
Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'etanercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Du fait que les immunoglobulines, comme de nombreux médicaments, peuvent être excrétées dans le lait maternel, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit de suspendre le traitement par Enbrel, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi 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 aussi 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'aplasie médullaire. 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 tabulée des effets indésirables
La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; rare (≥1/10000 à <1/1000) ; très rare (<1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations:

Très fréquent :	Infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées)*
Peu fréquent :	Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies et infection parasitaire)*
Rare :	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales, et à légionelle)*
Fréquence indéterminée :	Listériose, réactivation de l'hépatite B

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Peu fréquent :	Cancer cutané non mélanomateux * (voir rubrique 4.4)
Rare :	Lymphome, mélanome (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée:	Leucémie, carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Peu fréquent :	Thrombocytopénie
Rare :	Anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie*
Très rare :	Aplasie médullaire*

Affections du système immunitaire :

Fréquent :	Réactions allergiques (voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'autoanticorps*
Peu fréquent :	Vascularite systémique (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)
Rare :	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angiœdème, bronchospasme), sarcoïdose
Fréquence indéterminée:	Syndrome d'activation macrophagique*, aggravation des symptômes de dermatomyosite

Affections du système nerveux:

Rare :	Convulsions 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)
Très rare :	Episodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4)

Affections oculaires :

Peu fréquent :	Uvéites, sclérites

Affections cardiaques :

Rare :	Insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent :	Maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire)*

Affections hépatobiliaires

Rare :	Elévation des enzymes hépatiques, hépatite auto-immune

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent :	Prurit,
Peu fréquent :	Angiœdème, urticaire, éruption cutanée, éruption psoriasiforme, psoriasis, y compris une première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse (principalement palmo-plantaire)
Rare :	Vascularite cutanée (incluant la vascularite leucocytoclastique), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Très rare :	Syndrome de Lyell

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Rare :	Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Très fréquent :	Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)*
Fréquent :	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 versus traitement 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. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Dans les 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 après 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 approximativement 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.

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

Infections graves
Dans les 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 des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel seul, soit par le méthotrexate seul, 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 traités avec le placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient une 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 facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement avec Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires), virales (y compris zona), bactériennes (incluant *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'évènements rapporté à l'exposition a été de 0,06 évènement pour 100 patients-année. 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 a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires (≥ 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 ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

Ont été rapportés, 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.

Pancytopénie et aplasie médullaire
Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Maladie interstitielle du poumon
Après commercialisation, des cas de maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains ont eu une 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 seul et 2% des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1000/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).

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. 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 rapports au cours des essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique.

Depuis la commercialisation, des cas de maladie intestinale inflammatoire et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel ; un petit nombre de ces cas a récidivé lors de la reprise du traitement par Enbrel (voir rubrique 4.4).

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 évènements 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 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose d'attaque en

intraveineuse de 32 mg/m^2, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m^2 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. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNFα), 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 les plaques de psoriasis, 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. 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 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, d'une étude 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 l'enfant atteint de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond. 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).

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% respectivement à 3 et 6 mois ; ACR 50 : Enbrel 41% et 40%, placebo 8% et 5% respectivement à 3 et 6 mois ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps de mesure pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

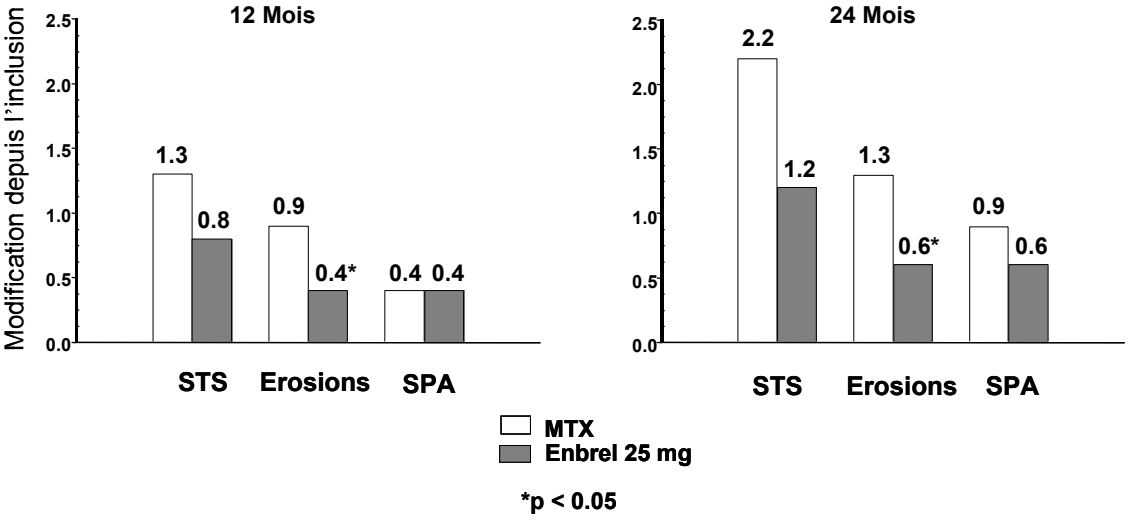
Environ 15% des patients recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5% des patients sous placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment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

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 études en ouvert (phase d'extension des études thérapeutiques).

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate dans une étude randomisée, contrôlée contre traitement actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère principal d'évaluation, chez 632 patients adultes ayant 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 INFÉRIEURE À 3 ANS



Dans une autre étude contrôlée versus traitement actif, randomisée, en double aveugle, l'efficacité clinique, la tolérance, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (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 un traitement de fond 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 comparé à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi 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	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]

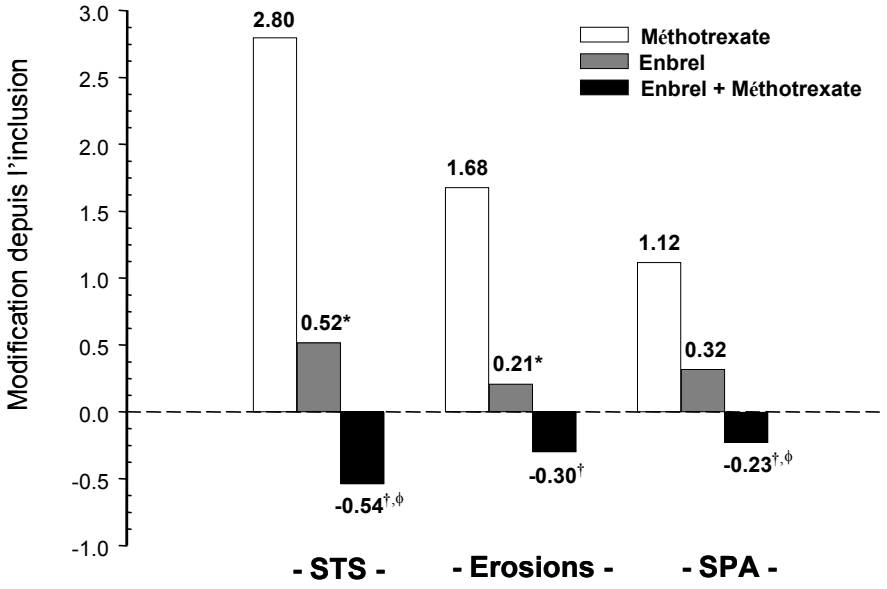
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS

Critère	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
Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : † = $p < 0,05$ 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)



Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : * = $p < 0,05$ 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 aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont aussi 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 seul et au méthotrexate seul (respectivement 62%, 50% et 36% ; $p < 0,05$). La différence

entre Enbrel seul et méthotrexate seul a aussi 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 tolérance et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg en sous-cutanée) administrée une fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus 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 tolérance des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la 8ème semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16ème semaine, la non-infériorité entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée. Il a été démontré qu'une injection unique d'étanercept 50 mg/ml était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique chez l'adulte
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus 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 traitements de fond (80%), et des corticoïdes (24%). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient continuer le méthotrexate à une dose constante ≤ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (basé sur 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 au long cours 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

	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 évaluation (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 à 6, 12 et 24 mois. 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 ≤0,5) à 12 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo (respectivement 73% vs 47%, p≤0,001). L'effet d'Enbrel sur l'aggravation radiographique était maintenu chez les patients qui continuaient 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 MOYENNE ANNUALISEE (ES) DU SCORE TOTAL DE SHARP DEPUIS L'INCLUSION

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

ES = erreur standard à la moyenne.
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, qui ont comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Un total de 401 patients a été inclus dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a inclus des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (VAS) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores VAS ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs VAS pour la douleur dorsale nocturne et la douleur dorsale totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des traitements de fond, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses constantes. 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, douleur dorsale, BASFI, et inflammation) et à 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. Comparé au placebo, le traitement avec Enbrel a montré 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 DANS 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 initialement recevaient ou non des traitements concomitants.

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

Dans une quatrième étude, la tolérance et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections sous-cutanées de 25 mg) administré une fois par semaine versus Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de tolérance 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
L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée dans 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 avoir une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins deux AINS. 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 3 des 4 domaines du critère 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 du rachis ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Comparé au placebo, le traitement avec 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.

Efficacité d'Enbrel contre placebo dans l'étude sur la SpA axiale : pourcentage de patients ayant atteint les objectifs

Réponse clinique 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 objectif 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).

Comparé 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 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique 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 patients ont progressé à un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

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 chacun 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, l'efficacité et la tolérance d'Enbrel ont été évaluées dans quatre études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo. Le critère primaire d'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 chronique en plaques avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un PASI ≥ 10 au moment du screening. 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 du 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 50 mg d'Enbrel, ou du 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%) comparativement au groupe traité par placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56% des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 comparativement à 5% des patients traités par 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----------		
		----------Enbrel---------					--------Enbrel----------			-------Enbrel------	
Réponse (%)	Placebo n = 166 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 24 [a]	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 12	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 24[a]	Placebo n = 193 sem 12	25 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	50 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	Placebo n = 46 sem 12	50 mg 1 fois/ sem n = 96 sem 12	50 mg 1 fois/ sem 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 plaque 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 montrant 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 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%) comparativement au groupe traité par 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 à 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 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). En conséquence, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit être basé sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps contre Enbrel
Des anticorps contre Enbrel ont été détectés dans le sérum de patients 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 un effet clinique ou des effets secondaires.

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

La proportion de patients qui ont développé des anticorps contre Enbrel dans des essais à long terme (de plus de 3,5 ans) 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 patients ayant 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 approximativement de plus de 9%.

<u>Population pédiatrique</u>

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique
La tolérance et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées dans une étude en 2 phases, de 69 enfants ayant 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 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 un placebo pendant 4 mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration ≥ 30% d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation ≥ 30% d'au plus 1 des 6 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 ≥ 30% de 3 des 6 critères et une amélioration ≥ 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 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 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.

Dans une étude d'extension de tolérance, 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 être traités 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 ayant 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 un bras, 60 patients atteints d'une oligoarthrite extensive (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 (au maximum 50 mg 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 tolérance est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

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 d'un arrêt ou d'une diminution de la dose recommandée d'Enbrel après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Enfants atteints de psoriasis en plaques
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère (défini par un score PGA ≥ 3, une surface cutanée atteinte ≥ 10%, et un PASI ≥ 12). Les patients inclus avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

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

RESULTATS A 12 SEMAINES CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE PSORIASIS EN PLAQUES

	Enbrel 0.8 mg/kg 1 fois/sem (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) [a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) [a]	24 (23%)
PGA "blanchi" ou "quasi blanchi", n (%)	56 (53%) [a]	14 (13%)

Abréviation: PGA-Evaluation globale par le médecin
a : p < 0,0001 comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients recevaient 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 patients 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 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'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 ± 0,66 μg/ml, l'aire sous la courbe étant de 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une Cmax de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une Cmin de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une aire sous la courbe 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 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'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'équilibre est de 10,4 l.

Elimination
L'étanercept 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'y a 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 ayant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

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.

Population pédiatrique

Enfants 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) 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.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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 4 semaines, non renouvelable ; 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.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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 avec 2, 4 ou 12 tampons alcoolisés. Le protège aiguille contient du caoutchouc naturel (latex) (voir rubrique 4.4). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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 ou jaune 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

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 : 3 février 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 50 mg solution injectable en stylo pré-rempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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). 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, CH_2 et CH_3, mais pas la région CH_1 de l'IgG1. Etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité spécifique d'etanercept est de $1,7 \times 10^6$ unités/mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore ou jaune pâle.

4. DONNÉES 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.

Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

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 de l'enfant
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 de l'enfant. La Carte de Surveillance du Patient devra être donnée aux patients traités par Enbrel.

Le stylo pré-rempli d'Enbrel est disponible en dosage de 50 mg. D'autres présentations d'Enbrel sont disponibles 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 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.

Patients âgés
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 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).

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 dosage 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 plus de 4 ans, 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 de l'enfant (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 "Utilisation du stylo pré-rempli MYCLIC pour injecter Enbrel".

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en 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

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 approximativement de 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 au 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 évaluée et 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 précaution aux patients ayant 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 débuter 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 un test dermique à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces examens sur la Carte de Surveillance du 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 ; des précautions devant être prises lors de l'administration d'Enbrel à des patients précédemment infectés 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, 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 précaution 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 lorsqu'il est administré seul. 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 évènements 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'angiœdème 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 institué.

Le capuchon du stylo pré-rempli contient du latex (caoutchouc naturel) pouvant causer des réactions d'hypersensibilité lors de sa manipulation ou lorsque Enbrel est administré chez des personnes présentant une sensibilité au latex connue ou possible.

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 de 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, aucune diminution de l'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ou de changement dans la numération de la formule sanguine n'a été observé.

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 tolérance 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 après commercialisation (voir rubrique 4.8.).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients contrôle. 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'évaluation 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. Des précautions doivent être prises 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 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 ont un facteur de risque cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques contrôlés, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport au groupe contrôle, 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 versus placebo en double aveugle 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 leur titre 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
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'aplasies médullaires, 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/entourage doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleurs pharyngées, ecchymoses, saignement, pâleur) chez les patients sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération 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 très 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 des patients ayant des antécédents de maladie démyélinisante ou en cas de survenue récente de maladie démyélinisante, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement associé
Dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 2 ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas montré de données de tolérance inattendues, et le profil de tolérance d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés seuls. Des études à long terme évaluant la tolérance de cette association sont actuellement en cours. La tolérance à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond 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.

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

Insuffisance cardiaque congestive
Les médecins devront utiliser Enbrel avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ont été rapportés après commercialisation, des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel. Ont été rapportés également de rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans antécédents cardiovasculaires connus. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux importantes études cliniques évaluant Enbrel dans le traitement de l'ICC ont été interrompues précocement du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données d'une de ces études 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 versus placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour 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 chez les patients présentant une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener
Un essai contrôlé versus 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 contrôle. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémies 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

Patients âgés
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 comparé à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement des patients âgés et une attention particulière doit être portée concernant la survenue des infections.

Population pédiatrique

Vaccinations
Il est recommandé que les enfants 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).

Maladie intestinale inflammatoire (MII) et uvéite chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI)
Des cas de MII et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel (voir rubrique 4.8).

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

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 seul, soit par l'anakinra seul (données historiques).

De plus, dans un essai contrôlé, en double aveugle, versus placebo, 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 seul (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 évènements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine
Dans une étude clinique 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 seuls. La signification clinique de cette interaction est inconnue. L'utilisation d'Enbrel en association avec la sulfasalazine ne doit être envisagée qu'avec précaution.

Absence d'interactions
Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque 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 significative n'a été observée dans les études avec le méthotrexate, la digoxine et la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse
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. Un taux plus élevé desmalformations congénitales majeures était observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (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. Ainsi, Enbrel n'est pas recommandé pendant la grossesse.

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 est généralement déconseillé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement
Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'etanercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Du fait que les immunoglobulines, comme de nombreux médicaments, peuvent être excrétées dans le lait maternel, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit de suspendre le traitement par Enbrel, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles

que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi 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 aussi 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'aplasie médullaire. 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 tabulée des effets indésirables
La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; rare (≥1/10000 à <1/1000) ; très rare (<1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations:

Très fréquent :	Infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées)*
Peu fréquent :	Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies et infection parasitaire)*
Rare :	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales, et à légionelle)*
Fréquence indéterminée :	Listériose, réactivation de l'hépatite B

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Peu fréquent :	Cancer cutané non mélanomateux * (voir rubrique 4.4)
Rare :	Lymphome, mélanome (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée:	Leucémie, carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Peu fréquent :	Thrombocytopénie
Rare :	Anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie*
Très rare :	Aplasie médullaire*

Affections du système immunitaire :

Fréquent :	Réactions allergiques (voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'autoanticorps*
Peu fréquent :	Vascularite systémique (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)
Rare :	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angiœdème, bronchospasme), sarcoïdose

Fréquence indéterminée:	Syndrome d'activation macrophagique*, aggravation des symptômes de dermatomyosite

Affections du système nerveux:

Rare :	Convulsions 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)
Très rare :	Episodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4)

Affections oculaires :

Peu fréquent :	Uvéites, sclérites

Affections cardiaques :

Rare :	Insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent :	Maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire)*

Affections hépatobiliaires :

Rare :	Elévation des enzymes hépatiques, hépatite auto-immune

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent :	Prurit,
Peu fréquent :	Angiœdème, urticaire, éruption cutanée, éruption psoriasiforme, psoriasis, y compris une première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse (principalement palmo-plantaire)
Rare :	Vascularite cutanée (incluant la vascularite leucocytoclastique), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Très rare :	Syndrome de Lyell

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Rare :	Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Très fréquent :	Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)*
Fréquent :	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 versus traitement 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. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Dans les 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 après 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 approximativement 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.

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

Infections graves
Dans les 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 des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel seul, soit par le méthotrexate seul, 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 traités avec le placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient une 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 facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement avec Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires), virales (y compris zona), bactériennes (incluant *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'évènements rapporté à l'exposition a été de 0,06 évènement pour 100 patients-année. 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 a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires (≥ 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 ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

Ont été rapportés, 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.

Pancytopénie et aplasie médullaire
Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Maladie interstitielle du poumon
Après commercialisation, des cas de maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains ont eu une 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 seul et 2% des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1000/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).

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. 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 rapports au cours des essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique.

Depuis la commercialisation, des cas de maladie intestinale inflammatoire et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel ; un petit nombre de ces cas a récidivé lors de la reprise du traitement par Enbrel (voir rubrique 4.4).

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 évènements 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 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose d'attaque en intraveineuse de 32 mg/m^2, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m^2 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. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNFα), 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 les plaques de psoriasis, 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. 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.

<u>Mécanisme d'action</u>
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.

<u>Efficacité et sécurité cliniques</u>
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, d'une étude 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 l'enfant atteint de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond. 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).

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% respectivement à 3 et 6

mois ; ACR 50 : Enbrel 41% et 40%, placebo 8% et 5% respectivement à 3 et 6 mois ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps de mesure pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

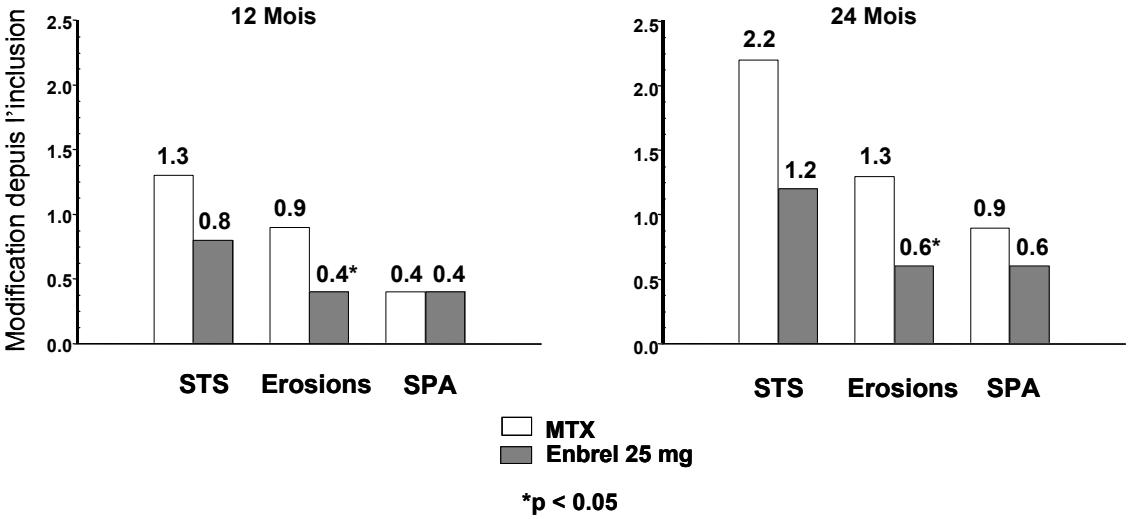
Environ 15% des patients recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5% des patients sous placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment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

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 études en ouvert (phase d'extension des études thérapeutiques).

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate dans une étude randomisée, contrôlée contre traitement actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère principal d'évaluation, chez 632 patients adultes ayant 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 INFÉRIEURE À 3 ANS



*p < 0.05

Dans une autre étude contrôlée versus traitement actif, randomisée, en double aveugle, l'efficacité clinique, la tolérance, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (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 un traitement de fond 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 comparé à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

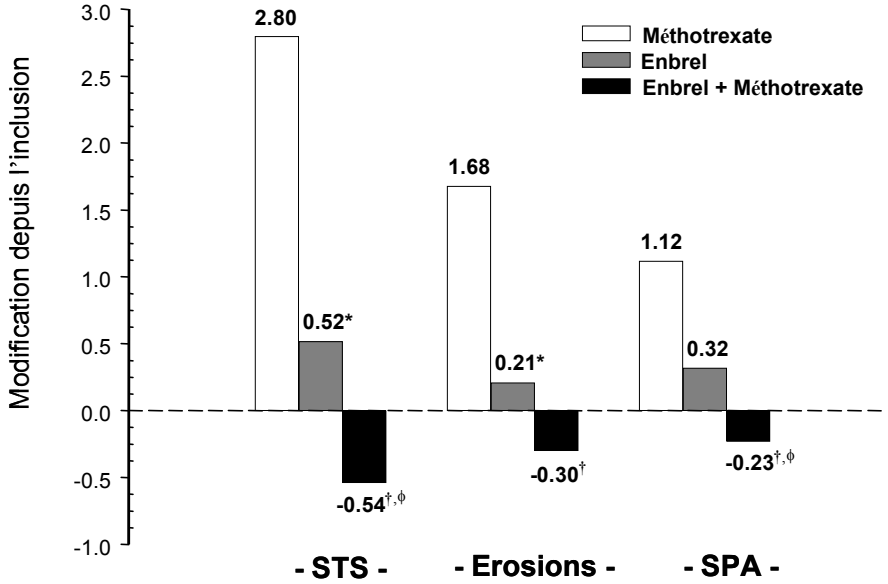
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS

Critère	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
Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : † = $p < 0,05$ 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)



Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : * = $p < 0,05$ 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 aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont aussi 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 seul et au méthotrexate seul (respectivement 62%, 50% et 36% ; $p < 0,05$). La différence entre Enbrel seul et méthotrexate seul a aussi 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 tolérance et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg en sous-cutanée) administrée une fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus 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 tolérance des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la 8ème semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16ème semaine, la non-infériorité entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée. Il a été démontré qu'une injection unique d'étanercept 50 mg/ml était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique chez l'adulte
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus 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 traitements de fond (80%), et des corticoïdes (24%). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient continuer le méthotrexate à une dose constante ≤ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (basé sur 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 au long cours 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

	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 évaluation (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 à 6, 12 et 24 mois. 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 ≤ 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 continuaient 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 MOYENNE ANNUALISEE (ES) DU SCORE TOTAL DE SHARP DEPUIS L'INCLUSION

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

ES = erreur standard à la moyenne.
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, qui ont comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Un total de 401 patients a été inclus dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a inclus des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (VAS) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores VAS ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs VAS pour la douleur dorsale nocturne et la douleur dorsale totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des traitements de fond, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses constantes. 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, douleur dorsale, BASFI, et inflammation) et à 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. Comparé au placebo, le traitement avec Enbrel a montré 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 DANS 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 initialement recevaient ou non des traitements concomitants.

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

Dans une quatrième étude, la tolérance et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections sous-cutanées de 25 mg) administré une fois par semaine versus Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de tolérance 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
L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée dans 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 avoir une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins deux AINS. 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 3 des 4 domaines du critère 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 du rachis ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Comparé au placebo, le traitement avec 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.

Efficacité d'Enbrel contre placebo dans l'étude sur la SpA axiale : pourcentage de patients ayant atteint les objectifs

Réponse clinique 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 objectif 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).

Comparé 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 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique 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 patients ont progressé à un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

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 chacun 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, l'efficacité et la tolérance d'Enbrel ont été évaluées dans quatre études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo. Le critère primaire d'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 chronique en plaques avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un PASI ≥ 10 au moment du screening. 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 du 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 50 mg d'Enbrel, ou du 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%) comparativement au groupe traité par placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56% des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 comparativement à 5% des patients traités par 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----------		
		----------Enbrel---------					--------Enbrel----------			-------Enbrel------	
Réponse (%)	Placebo n = 166 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 24 [a]	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 12	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 24[a]	Placebo n = 193 sem 12	25 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	50 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	Placebo n = 46 sem 12	50 mg 1 fois/ sem n = 96 sem 12	50 mg 1 fois/ sem 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 plaque 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 montrant 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 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%) comparativement au groupe traité par 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 à 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 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). En conséquence, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit être basé sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps contre Enbrel
Des anticorps contre Enbrel ont été détectés dans le sérum de patients 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 un effet clinique ou des effets secondaires.

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

La proportion de patients qui ont développé des anticorps contre Enbrel dans des essais à long terme (de plus de 3,5 ans) 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 patients ayant 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 approximativement de plus de 9%.

Population pédiatrique

Enfants atteints d’arthrite juvénile idiopathique
La tolérance et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées dans une étude en 2 phases, de 69 enfants ayant 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 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 un placebo pendant 4 mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration ≥ 30% d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation ≥ 30% d'au plus 1 des 6 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 ≥ 30% de 3 des 6 critères et une amélioration ≥ 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 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 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.

Dans une étude d'extension de tolérance, 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 être traités 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 ayant 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 un bras, 60 patients atteints d'une oligoarthrite extensive (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 (au maximum 50 mg 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 tolérance est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

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 d'un arrêt ou d'une diminution de la dose recommandée d'Enbrel après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Enfants atteints de psoriasis en plaques
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère (défini par un score PGA ≥ 3, une surface cutanée atteinte ≥ 10%, et un PASI ≥ 12). Les patients

inclus avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

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

RESULTATS A 12 SEMAINES CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE PSORIASIS EN PLAQUES

	Enbrel 0.8 mg/kg 1 fois/sem (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) [a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) [a]	24 (23%)
PGA "blanchi" ou "quasi blanchi", n (%)	56 (53%) [a]	14 (13%)

Abréviation : PGA-Evaluation globale par le médecin
a : $p < 0,0001$ comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients recevaient 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 patients 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 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'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.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une Cmax de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une Cmin de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une aire sous la courbe 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 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'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'équilibre est de 10,4 l.

Elimination
L'étanercept 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'y a 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 ayant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

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.

Population pédiatrique

Enfants 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) 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.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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 4 semaines, non renouvelable ; 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.

Conserver les stylos pré-remplis dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Stylo pré-rempli (MYCLIC) contenant une seringue pré-remplie d'Enbrel. La seringue contenue dans le stylo est en 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 (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 ou jaune 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 "Utilisation du stylo pré-rempli MYCLIC pour injecter Enbrel".

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

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 : 3 février 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION 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). 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, CH_2 et CH_3, mais pas la région CH_1 de l'IgG1. Etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité spécifique d'etanercept est de $1,7 \times 10^6$ unités/mg.

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. DONNÉES 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.

Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

Psoriasis en plaques de l'enfant
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 de l'enfant. La Carte de Surveillance du 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 de 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 donnés, 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), administré 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 de plus de 4 ans, 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 de l'enfant (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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en 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

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 approximativement de 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 au 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 évaluée et 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 précaution aux patients ayant 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 débuter 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 un test dermique à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces examens sur la Carte de Surveillance du 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 ; des précautions devant être prises lors de l'administration d'Enbrel à des patients précédemment infectés 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, 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 précaution 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 lorsqu'il est administré seul. 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 évènements 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'angiœdème 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 institué.

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 de 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, aucune diminution de l'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ou de changement dans la numération de la formule sanguine n'a été observé.

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 tolérance 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 de*s c*ancers cutanés)*
Divers cas de tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été rapportés après commercialisation (voir rubrique 4.8.).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients contrôle. 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'évaluation 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. Des précautions doivent être prises 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 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 ont un facteur de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport au groupe contrôle, 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 versus placebo en double aveugle 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
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'aplasies médullaires, 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/entourage doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleurs pharyngées, ecchymoses, saignement, pâleur) chez le patient sous Enbrel ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération 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 très 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 des patients ayant des antécédents de maladie démyélinisante ou en cas de survenue récente de maladie démyélinisante, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement associé
Dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 2 ans chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas montré de données de tolérance inattendues, et le profil de tolérance d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés seuls. Des études à long terme évaluant la tolérance de cette association sont actuellement en cours. La tolérance à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond n'a pas été établie.

L'association d'Enbrel à d'autres traitements systémiques ou de photothérapie dans le traitement du psoriasis n'a pas été étudiée.

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

Insuffisance cardiaque congestive
Les médecins devront utiliser Enbrel avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ont été rapportés après commercialisation, des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel. Ont été rapportés également de rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans antécédents cardiovasculaires connus. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux importantes études cliniques évaluant Enbrel dans le traitement de l'ICC ont été interrompues précocement du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données d'une de ces études 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 versus placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour 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 chez les patients présentant une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener
Un essai contrôlé versus 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 contrôle. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémies 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

Patients âgés
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 comparé à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement des patients âgés et une attention particulière doit être portée concernant la survenue des infections.

Population pédiatrique

Vaccinations
Il est recommandé que les enfants 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).

Maladie intestinale inflammatoire (MII) et uvéite chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI)
Des cas de MII d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel (voir rubrique 4.8).

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

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 seul, soit par l'anakinra seul (données historiques).

De plus, dans un essai contrôlé, en double aveugle, versus placebo, 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 seul (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 évènements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine
Dans une étude clinique 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 seuls. La signification clinique de cette interaction est inconnue. L'utilisation d'Enbrel en association avec la sulfasalazine ne doit être envisagée qu'avec précaution.

Absence d'interactions
Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque 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 significative n'a été observée dans les études avec le méthotrexate, la digoxine et la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse
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. Un taux plus élevé desmalformations congénitales majeures était observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (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. Ainsi, Enbrel n'est pas recommandé pendant la grossesse.

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 est généralement déconseillé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement
Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'etanercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Du fait que les immunoglobulines, comme de nombreux médicaments, peuvent être excrétées dans le lait maternel, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit de suspendre le traitement par Enbrel, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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.

Depuis la commercialisation, des cas de maladie intestinale inflammatoire et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel ; un petit nombre de ces cas a récidivé lors de la reprise du traitement par Enbrel (voir rubrique 4.4).

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 évènements 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, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi 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 aussi 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'aplasie médullaire. 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 tabulée des effets indésirables
La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; rare

(≥1/10000 à <1/1000) ; très rare (<1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations:

Très fréquent :	Infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées)*
Peu fréquent :	Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies et infection parasitaire)*
Rare :	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales, et à légionelle)*
Fréquence indéterminée :	Listériose, réactivation de l'hépatite B

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Peu fréquent :	Cancer cutané non mélanomateux * (voir rubrique 4.4)
Rare :	Lymphome, mélanome (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée:	Leucémie, carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Peu fréquent :	Thrombocytopénie
Rare :	Anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie*
Très rare :	Aplasie médullaire*

Affections du système immunitaire :

Fréquent :	Réactions allergiques (voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'autoanticorps*
Peu fréquent :	Vascularite systémique (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)
Rare :	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angiœdème, bronchospasme), sarcoïdose
Fréquence indéterminée:	Syndrome d'activation macrophagique†, aggravation des symptômes de dermatomyosite

Affections du système nerveux:

Rare :	Convulsions 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)
Très rare :	Episodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4)

Affections oculaires :

Peu fréquent :	Uvéites, sclérites

Affections cardiaques :

Rare :	Insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent :	Maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire)*

Affections hépatobiliaires :

Rare :	Elévation des enzymes hépatiques, hépatite auto-immune

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent :	Prurit,
Peu fréquent :	Angiœdème, urticaire, éruption cutanée, éruption psoriasiforme, psoriasis, y compris une première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse (principalement palmo-plantaire)
Rare :	Vascularite cutanée (incluant la vascularite leucocytoclastique), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Très rare :	Syndrome de Lyell

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Rare :	Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Très fréquent :	Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)*
Fréquent :	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 versus traitement 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. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Dans les 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 après 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 approximativement 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.

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

Infections graves
Dans les 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 des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel seul, soit par le méthotrexate seul, 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 traités avec le placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient une 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 facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement avec Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires), virales (y compris zona), bactériennes (incluant *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'évènements rapporté à l'exposition a été de 0,06 évènement pour 100 patients-année. 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 a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires (≥ 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 ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

Ont été rapportés, 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.

Pancytopénie et aplasie médullaire
Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Maladie interstitielle du poumon
Après commercialisation, des cas de maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains ont eu une 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 seul et 2% des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1000/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).

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 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose d'attaque en intraveineuse de 32 mg/m^2, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m^2 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. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNFα), 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 les plaques de psoriasis, 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. 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 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 l'enfant atteint 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

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique
La tolérance et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées dans une étude en 2 phases, de 69 enfants ayant 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 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 un placebo pendant 4 mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration ≥ 30% d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation ≥ 30% d'au plus 1 des 6 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 ≥ 30% de 3 des 6 critères et une amélioration ≥ 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 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 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.

Dans une étude d'extension de tolérance, 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 être traités 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 ayant 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 un bras, 60 patients atteints d'une oligoarthrite extensive (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 (au maximum 50 mg 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 tolérance est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

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 d'un arrêt ou d'une diminution de la dose recommandée d'Enbrel après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Enfants atteints de psoriasis en plaques
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère (défini par un score PGA ≥ 3, une surface cutanée atteinte ≥ 10%, et un PASI ≥ 12). Les patients inclus avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

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

RESULTATS A 12 SEMAINES CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE PSORIASIS EN PLAQUES

	Enbrel 0.8 mg/kg 1 fois/sem (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) [a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) [a]	24 (23%)
PGA “blanchi” ou “quasi blanchi”, n (%)	56 (53%) [a]	14 (13%)

Abréviation: PGA-Evaluation globale par le médecin
a : $p < 0,0001$ comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients recevaient 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 patients 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 dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo. L’étude a évalué 234 patients adultes, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond. 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).

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% respectivement à 3 et 6 mois ; ACR 50 : Enbrel 41% et 40%, placebo 8% et 5% respectivement à 3 et 6 mois ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps de mesure pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

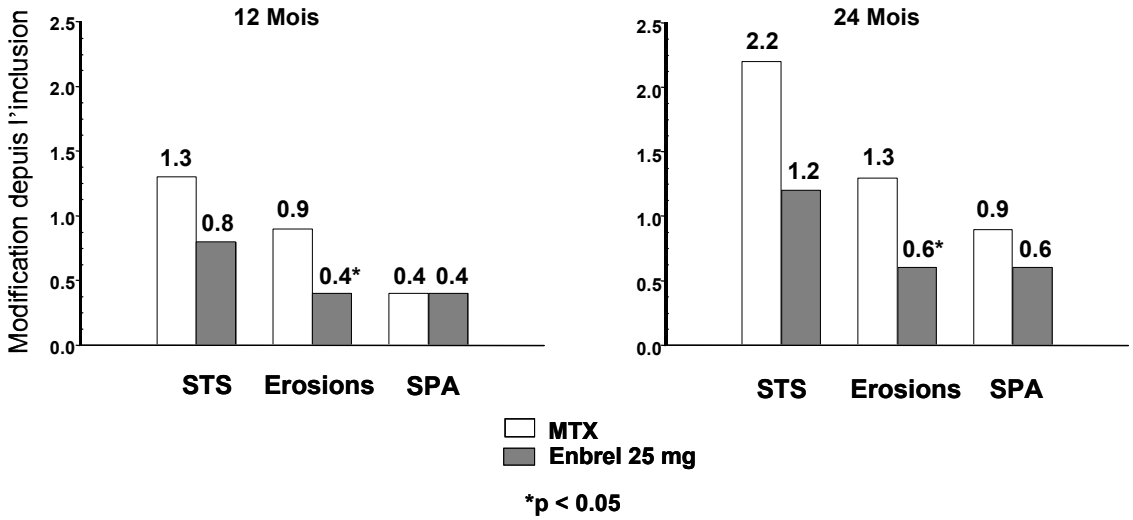
Environ 15% des patients recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5% des patients sous placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment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

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 études en ouvert (phase d'extension des études thérapeutiques).

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate dans une étude randomisée, contrôlée contre traitement actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère principal d'évaluation, chez 632 patients adultes ayant 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 INFÉRIEURE À 3 ANS



Dans une autre étude contrôlée versus traitement actif, randomisée, en double aveugle, l'efficacité clinique, la tolérance, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (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 un traitement de fond 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 comparé à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

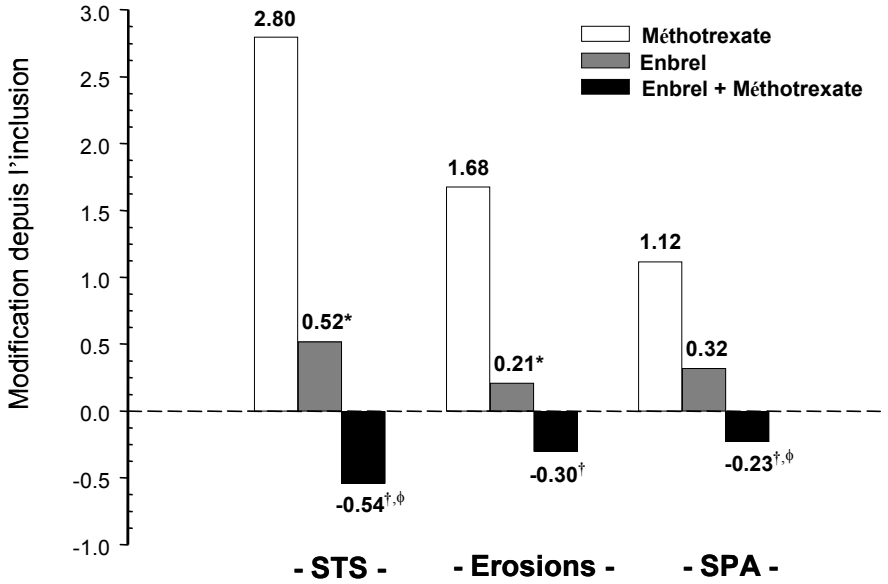
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS A 20 ANS

Critère	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 du p lors des comparaisons deux à deux : † = $p < 0,05$ 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)



Valeur du p lors des comparaisons deux à deux : * = $p < 0,05$ 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 aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont aussi 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 les groupes Enbrel associé au méthotrexate, comparativement à Enbrel seul et au méthotrexate seul (respectivement 62%, 50% et 36% ; $p < 0,05$). La différence entre Enbrel seul et méthotrexate seul a aussi 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 tolérance et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg en sous-cutanée) administrée une fois par semaine a été évaluée dans une étude en double aveugle, contrôlée versus 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 tolérance des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la 8ème semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16ème semaine, la non-infériorité entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée.

Psoriasis en plaques chez l'adulte
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 chacun 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, l’efficacité et la tolérance d’Enbrel ont été évaluées dans quatre études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo. Le critère primaire d’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 chronique en plaques avec les mêmes critères d’inclusion que dans l’étude 1 et un PASI ≥ 10 au moment du screening. 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 du 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 50 mg d’Enbrel, ou du 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%) comparativement au groupe traité par placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56% des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 comparativement à 5% des patients traités par 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----------		
		----------Enbrel---------					--------Enbrel----------			-------Enbrel----------	
Réponse (%)	Placebo n = 166 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 12	25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 24[a]	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 12	50 mg 2 fois/sem n = 164 sem 24[a]	Placebo n = 193 sem 12	25 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	50 mg 2 fois/ sem n = 196 sem 12	Placebo n = 46 sem 12	50 mg 1 fois/ sem n = 96 sem 12	50 mg 1 fois/ sem 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 ≤ 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 montrant 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 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%) comparativement au groupe traité par 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 à 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 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). En conséquence, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit être basé sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps contre Enbrel
Des anticorps contre Enbrel ont été détectés dans le sérum de patients 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 un effet clinique ou des effets secondaires.

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

La proportion de patients qui ont développé des anticorps contre Enbrel dans des essais à long terme (de plus de 3,5 ans) 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 patients ayant 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 approximativement de plus de 9%.

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 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 ayant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Population pédiatrique

Enfants 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) 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.

Enfants atteints de psoriasis en plaques
Les enfants atteints de psoriasis en plaques (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,8 mg/kg ((jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) d'étanercept une fois par semaine jusqu'à 48 semaines. Les concentrations sériques moyennes à l'équilibre ont varié de 1,6 à 2,1 mcg/ml aux semaines 12, 24 et 48. Ces concentrations moyennes chez les enfants atteints de psoriasis en plaques ont été similaires aux concentrations observées chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (traités par 0,4 mg/kg d'étanercept 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'étanercept 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'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 ± 0,66 μg/ml, l'aire sous la courbe étant de 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une Cmax de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une Cmin de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une aire sous la courbe 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 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'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'équilibre est de 10,4 l.

Elimination
L'étanercept 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'y a 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 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 (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 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.

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

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 pré-remplies d'eau pour préparations injectables. Les seringues sont en verre de type I.

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, 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel".

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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 : 3 février 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss,
Allemagne

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlande

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant, Hampshire
PO9 2NG
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE 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 MARCHE

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

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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 réalisera les activités 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.

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 minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

En amont de la mise sur le marché dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit valider avec l'autorité nationale compétente le matériel éducationnel final comprenant l'information fournie à tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire le produit concernant le bon emploi et la sécurité d'emploi du stylo pré-rempli et la carte de surveillance du patient destinée à être remise aux patients utilisant Enbrel.

Le matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé doit contenir les éléments clés suivants :
- Un guide d'apprentissage pour aider à la formation des patients sur le bon usage du stylo pré-rempli
- Un stylo de démonstration sans aiguille
- Des instructions d'utilisation à partager avec les patients

La Carte de Surveillance du Patient doit contenir les éléments clés suivants pour les patients traités par Enbrel :
- Le risque d'infections opportunistes et de tuberculose (TB)
- Le risque d'insuffisance cardiaque congestive (ICC)

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR – EU/1/99/126/001

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
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 PORTEE 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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

EU/1/99/126/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enbrel 25 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DU FLACON – EU/1/99/126/001

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 DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DE LA SERINGUE – EU/1/99/126/001

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 DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 ml d'eau pour préparations injectables

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

ETIQUETAGE DU BLISTER – EU/1/99/126/001

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 Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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 PORTEE 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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE 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 DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

ETIQUETAGE 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 Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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 PORTEE 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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE 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 DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE 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 DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 ml d'eau pour préparations injectables

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

ETIQUETAGE 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 Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR – EU/1/99/126/006, 007 et 008 (50 mg Flacon seul)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 50 mg poudre pour solution injectable
etanercept

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

Chaque flacon d'Enbrel contient 50 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

2 flacons de poudre
4 tampons alcoolisés

4 flacons de poudre
8 tampons alcoolisés

12 flacons de poudre
24 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 PORTEE 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.

Après préparation de la solution d'Enbrel, son utilisation immédiate est recommandée. Cependant la solution peut être utilisée jusqu'à 6 heures après sa préparation lorsque celle-ci est conservée au réfrigérateur (+2°C – +8°C).

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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

EU/1/99/126/006 – 2 flacons
EU/1/99/126/007 – 4 flacons
EU/1/99/126/008 – 12 flacons

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 50 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DU FLACON – EU/1/99/126/006, 007 et 008 (50 mg Flacon seul)

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

Enbrel 50 mg poudre pour injection
etanercept
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

ETIQUETAGE DU BLISTER – EU/1/99/126/006, 007 et 008 (50 mg Flacon seul)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 50 mg poudre pour solution injectable
etanercept

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR – EU/1/99/126/009, 010 et 011 (50 mg Convenience Pack)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 50 mg poudre et solvant pour solution injectable
etanercept

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

Chaque flacon d'Enbrel contient 50 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

2 flacons de poudre
2 seringues pré-remplies de 1 ml de solvant
2 aiguilles pour injection en acier inoxydable
2 adaptateurs pour flacon
4 tampons alcoolisés

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

12 flacons de poudre
12 seringues pré-remplies de 1 ml de solvant
12 aiguilles pour injection en acier inoxydable
12 adaptateurs pour flacon
24 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 PORTEE 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.

Après préparation de la solution d'Enbrel, son utilisation immédiate est recommandée. Cependant la solution peut être utilisée jusqu'à 6 heures après sa préparation lorsque celle-ci est conservée au réfrigérateur (+2°C – +8°C).

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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

EU/1/99/126/009 – 2 flacons
EU/1/99/126/010 – 4 flacons
EU/1/99/126/011 – 12 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enbrel 50 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DU FLACON – EU/1/99/126/009, 010 et 011 (50 mg Convenience Pack)

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

Enbrel 50 mg poudre pour injection
etanercept
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DE LA SERINGUE – EU/1/99/126/009, 010 et 011 (50 mg Convenience Pack)

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 DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 ml d'eau pour préparations injectables

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

ETIQUETAGE DU BLISTER – EU/1/99/126/009, 010 et 011 (50 mg Convenience Pack)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 50 mg poudre et solvant pour solution injectable
etanercept

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR – EU/1/99/126/013-015 (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

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 PORTEE 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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enbrel 25 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

ETIQUETAGE DU BLISTER – EU/1/99/126/013-015 (25 mg Seringue pré-remplie)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 25 mg solution injectable en seringue pré-remplie
etanercept

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PRE-REMPLIE– EU/1/99/126/013-015 (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 DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

25 mg/0,5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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 PORTEE 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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enbrel 50 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

ETIQUETAGE DU BLISTER – 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. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DE LA SERINGUE-PREREMPLIE – 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 DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

50 mg/1 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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 PORTEE 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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

EU/1/99/126/019
EU/1/99/126/020
EU/1/99/126/021

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enbrel 50 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

ETIQUETAGE DU BLISTER – 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. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Stylo pré-rempli MYCLIC

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DU STYLO PRE-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 DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

50 mg/1 ml

6. AUTRES

Stylo pré-rempli MYCLIC

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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 à un moment et à un patient donnés, 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 PORTEE 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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

EU/1/99/126/022 4 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enbrel 10 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE 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 DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE 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 DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 ml d'eau pour préparations injectables

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

ETIQUETAGE DU BLISTER – EU/1/99/126/022 (pour usage pédiatrique)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 10 mg

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Enbrel 25 mg poudre et solvant pour solution injectable
Etanercept

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice (des deux côtés) 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 donnera aussi une Carte de Surveillance du Patient qui comporte des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à 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 quel 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel (voir au verso)

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quel cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine 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, habituellement quand d'autres traitements communément utilisés n'ont pas suffisamment fait 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 de l'enfant et de 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 des 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 gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute demandez conseil à 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 d'utiliser Enbrel.

- **Réactions allergiques :** Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez l'administration d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- **Infections/chirurgie :** 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 telles qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin peut 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 de prendre Enbrel.
- **Tuberculose :** Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter 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 de Surveillance du 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 modérée) ou

si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez 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 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 peut 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, mal de gorge, ecchymose (bleu), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence d'une anomalie des cellules sanguines 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 précaution.
- **Cancer :** Avant d'utiliser Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous avez présenté ou présentez actuellement 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 parfois ont 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.
- **Varicelle :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposés 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 d'origine naturelle). Veuillez contacter votre médecin avant l'utilisation d'Enbrel, si le protège aiguille doit être manipulé par, ou si Enbrel doit être administré à, une personne présentant une hypersensibilité (allergie) au latex connue ou possible.
- **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 peut 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'être traités par 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.
- **Maladie intestinale inflammatoire (MII) :** il y a eu des cas de MII chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) traités par Enbrel. Informez votre médecin si l'enfant a des

douleurs et des crampes abdominales, une diarrhée, une perte de poids ou du sang dans les selles.

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

L'utilisation d'Enbrel durant la grossesse n'est pas recommandée. 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. Avant l'administration de tout vaccin, informez le médecin et les autres professionnels de santé qui prennent en charge le bébé du traitement par Enbrel reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Enbrel ne devraient pas allaiter, car Enbrel passe dans le lait maternel.

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

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre 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 adultes (âgés de 18 ans et plus)

<u>Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante</u>

La dose habituelle est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin peut déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

<u>Psoriasis en plaques</u>

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg deux fois par semaine peuvent être administrés 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 après 12 semaines, votre médecin peut 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.

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 et boissons.

La poudre doit être dissoute avant usage. **Des instructions détaillées sur comment préparer et injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel"**. 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. 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 de la face, 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, démangeaison, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent)

Les réactions allergiques sévères 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**, comme une fièvre élevée qui peut être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou une zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations
- Signes de **troubles sanguins**, comme des saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, comme des engourdissements ou des 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**, comme de la fatigue ou de l'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 autour 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) telles que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormales
- 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 allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10) : Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymose, rougeur, démangeaison, douleur et gonflement). Ces réactions au site d'injection sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement. Certains patients ont présenté une réaction au site d'injection précédent.

- **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10): réactions allergiques ; fièvre ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'autoanticorps).

- **Peu fréquent** (peut 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) ; baisse du nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angiœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation) ; éruption cutanée ; inflammation ou lésion des poumons ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes.

- **Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé important de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; 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 ; insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure des éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; baisse des globules rouges, des globules blancs, des neutrophiles (= un type de globule blanc) ; tests sanguins hépatiques élevés, éruption cutanée qui peut conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune) ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose).

- **Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10000): Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.

- **Fréquence indéterminée** (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles): leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; 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.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette après "EXP". La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

A conserver entre 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.

Ne pas utiliser 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 ou jaune 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

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.

Qu'est-ce qu'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 flacons unidoses, 4 seringues d'eau pour préparations injectables et 8 tampons alcoolisés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

Fabricant d'Enbrel :

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Royaume-Uni

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 S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, 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 A.E.
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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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

Ireland
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

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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel

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 avec le "Kit de préparation" (en dessous du coffret de traitement)
d. Addition du solvant
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. 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 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.

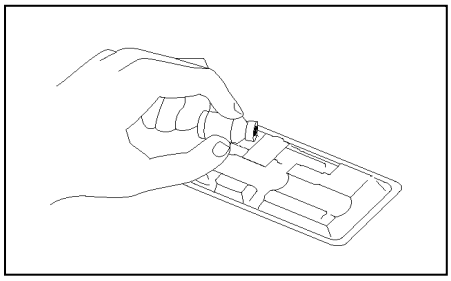
b. Préparation de l'injection

- Lavez-vous les mains soigneusement.
- 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 pré-remplie 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.

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

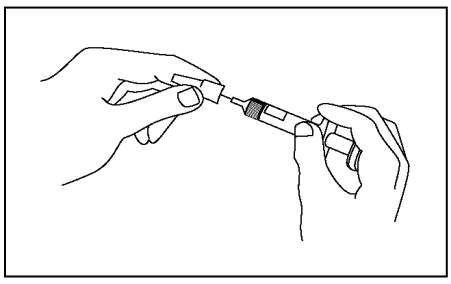
- Sortez les différents éléments du coffret et retournez le coffret. Dessous le coffret, il y a un "kit de préparation", qui est spécialement conçu pour maintenir le flacon et la seringue en place lors de la préparation de la solution d'Enbrel.
- Retirez le capuchon en plastique du flacon d'Enbrel. **Ne PAS** retirer le bouchon gris ou l'opercule en aluminium au sommet du flacon.
- A l'aide d'un nouveau 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 ∧⇧ dans le kit de préparation ; le bouchon gris est dirigé vers le centre du coffret (voir Schéma 1).

Schéma 1



- 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 2)**.** Faites attention à ne pas tordre le capuchon durant la manipulation pour ne pas endommager l'aiguille.

Schéma 2



- Faites tourner le flacon de manière à ce que la fente dans le bouchon soit orientée vers le haut de façon à être visible. L'aiguille étant dirigée vers le flacon, alignez la marque "0,5 ml" figurant sur la seringue avec le bord du kit de préparation. Maintenir la seringue et l'aiguille en position horizontale, afin que l'aiguille ne touche pas le coffret. Faites glisser la seringue dans le kit de préparation jusqu'à ce que l'aiguille pénètre au centre du bouchon gris du flacon (voir Schéma 3). 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 4). 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 5).

Schéma 3

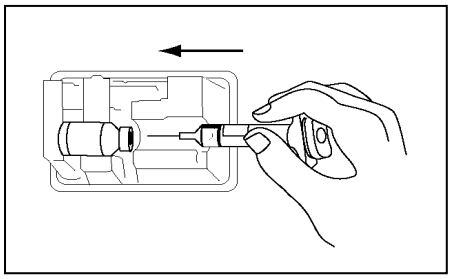


Schéma 4

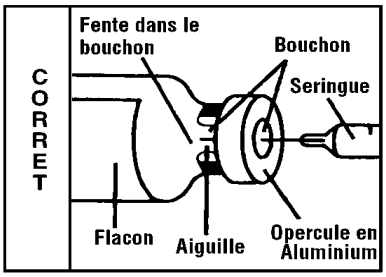
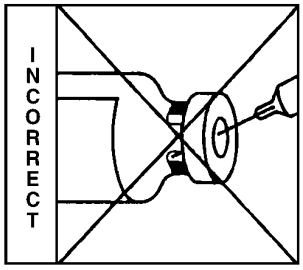
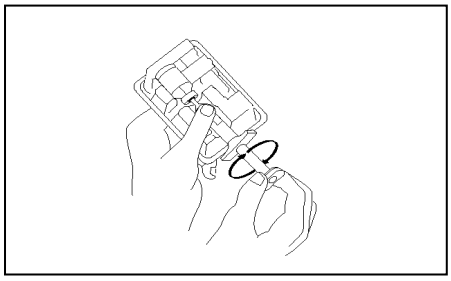


Schéma 5



- Enfoncez le piston dans la seringue.
- Tournez le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir une légère résistance (voir Schéma 6).

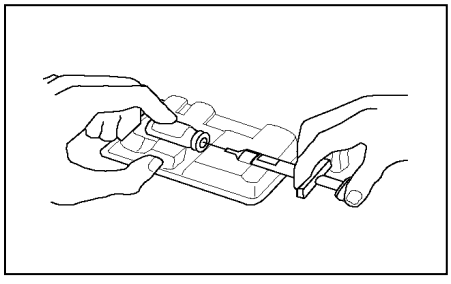
Schéma 6



d. Addition du solvant

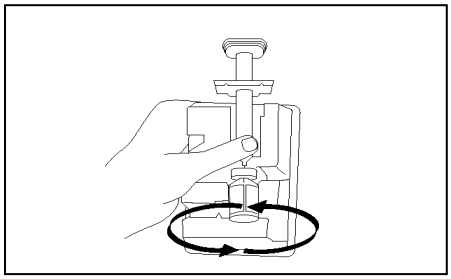
- Enfoncez **TRES LENTEMENT** le piston jusqu'à ce que tout le solvant contenu dans la seringue soit passé dans le flacon, ceci afin d'éviter la formation de mousse (grand nombre de bulles d'air) (voir Schéma 7).

Schéma 7



- Laissez la seringue en place. Faites tourner doucement le kit de préparation pendant quelques secondes afin de dissoudre la poudre (voir Schéma 8). **Ne PAS** secouer le kit de préparation. Attendez que la poudre soit complètement dissoute (généralement moins de 10 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.

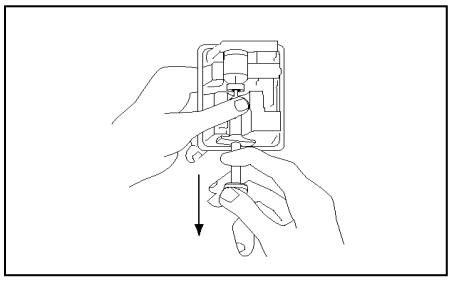
Schéma 8



e. Aspiration de la solution d'Enbrel à partir du flacon

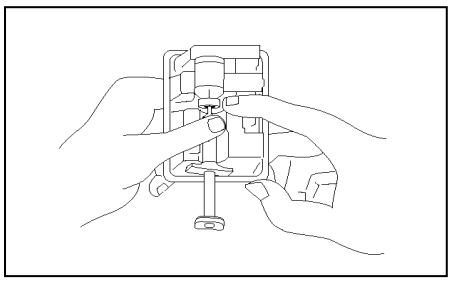
- En laissant toujours l'aiguille dans le flacon, tenez le kit de préparation de manière à renverser le flacon, à hauteur des yeux. Tirez lentement le piston de manière à aspirer le liquide dans la seringue (voir Schéma 9). Au fur et à mesure que le niveau du liquide baisse dans le flacon, il faudra 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 9



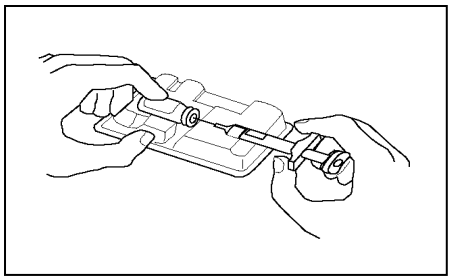
- En laissant toujours l'aiguille insérée dans le flacon, assurez-vous que la seringue ne contient pas de bulles d'air. Le cas échéant, tapotez doucement la seringue pour faire monter les bulles d'air vers le haut de la seringue, à proximité de l'aiguille (voir Schéma 10). Enfoncez lentement le piston 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 10



- 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 (voir Schéma 11).

Schéma 11

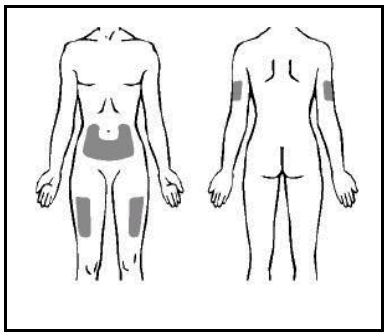


(Remarque : Une fois ces opérations terminées, il se peut qu'une petite quantité de liquide reste dans le flacon. C'est normal).

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 12). Si vous vous injectez vous-même le produit, n'utilisez pas la zone arrière du haut du bras.

Schéma 12



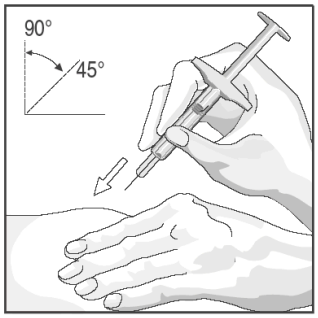
- Changez de site pour chaque nouvelle injection. Veillez à pratiquer la nouvelle injection à au moins 3 cm du site d'une injection précédente. Ne pas injecter dans des régions où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée. Evitez les régions avec des cicatrices ou des marques (Il peut s'avérer utile de noter l'emplacement des injections précédentes).
- 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.

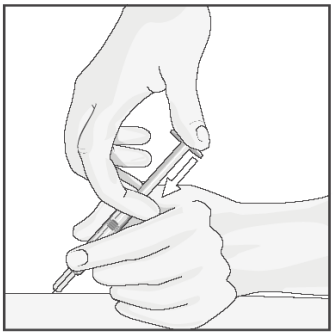
- D’un mouvement court et rapide, enfoncez l’aiguille jusqu’au bout dans la peau selon un angle compris entre 45° et 90° (voir Schéma 13). Avec l’expérience, vous trouverez l’angle d’injection le plus approprié pour vous ou votre enfant. Faites attention de ne pas enfoncer l’aiguille dans la peau trop lentement, ou avec trop de force.

Schéma 13.



- 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 14).

Schéma 14.



- 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.
  Eliminer 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 pour solution injectable
Etanercept

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice (des deux côtés) 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 donnera aussi une Carte de Surveillance du Patient qui comporte des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à 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 quel 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel (voir au verso)

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quel cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine 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 suffisamment fait 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 de l'enfant et de 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 des 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 allergiques 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 gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez les injections d'Enbrel et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute demandez conseil à 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 d'utiliser Enbrel**.**

- **Réactions allergiques :** Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez l'administration d'Enbrel et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- **Infections/chirurgie :** 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 telles qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin peut 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 de prendre Enbrel.
- **Tuberculose :** Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter 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 de Surveillance du 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 modérée) ou

si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez 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 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 peut 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, mal de gorge, ecchymose (bleu), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence d'une anomalie des cellules sanguines 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 précaution.
- **Cancer :** Avant d'utiliser Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous avez présenté ou présentez actuellement 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 parfois ont 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.
- **Varicelle :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposés 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 peut 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'être traités par 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.
- **Maladie intestinale inflammatoire (MII) :** il y a eu des cas de MII chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) traités par Enbrel. Informez votre médecin si l'enfant a des douleurs et des crampes abdominales, une diarrhée, une perte de poids ou du sang dans les selles.

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

L'utilisation d'Enbrel durant la grossesse n'est pas recommandée. 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. Avant l'administration de tout vaccin, informez le médecin et les autres professionnels de santé qui prennent en charge le bébé du traitement par Enbrel reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Enbrel ne devraient pas allaiter, car Enbrel passe dans le lait maternel.

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

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre 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 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 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin peut déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

Psoriasis en plaques

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg deux fois par semaine peuvent être administrés 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 après 12 semaines, votre médecin peut vous dire d'arrêter le traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose et la fréquence d'administration adaptées à l'enfant 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 et boissons.

La poudre doit être dissoute avant usage. **Des instructions détaillées sur comment préparer et injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel"**. 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. 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 de la face, 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, démangeaison, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent)

Les réactions allergiques sévères 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**, comme une fièvre élevée qui peut être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou une zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations
- Signes de **troubles sanguins**, comme des saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, comme des engourdissements ou des 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**, comme de la fatigue ou de l'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 autour 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) telles que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormales
- 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 allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10) : Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymose, rougeur, démangeaison, douleur et gonflement). Ces réactions au site d'injection sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement. Certains patients ont présenté une réaction au site d'injection précédent.

- **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10): réactions allergiques ; fièvre ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'autoanticorps).

- **Peu fréquent** (peut 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) ; baisse du nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angiœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation); éruption cutanée ; inflammation ou lésion des poumons; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes.

- **Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé important de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; 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 ; insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure des éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; baisse des globules rouges, des globules blancs, des neutrophiles (= un type de globule blanc) ; tests sanguins hépatiques élevés ; éruption cutanée qui peut conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune) ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose).

- **Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10000): Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.

- **Fréquence indéterminée** (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles): leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; 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.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette après "EXP". La date de péremption correspond au dernier jour du 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.

Ne pas utiliser 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 ou jaune 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

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.

Qu'est-ce qu'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 et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

Fabricant d'Enbrel :

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Royaume-Uni

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 S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, 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 A.E.
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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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

Ireland
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

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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel

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:

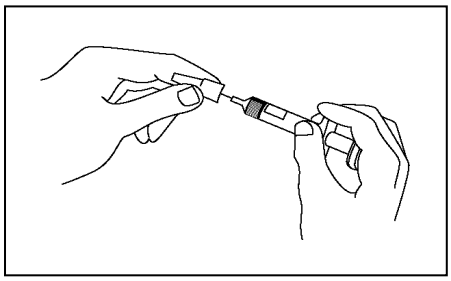
Une seringue stérile et une aiguille de 25 gauge x 16 mm ou équivalent
Un flacon ou une ampoule d'eau pour préparations injectables
Deux tampons alcoolisés

- 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 vote 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

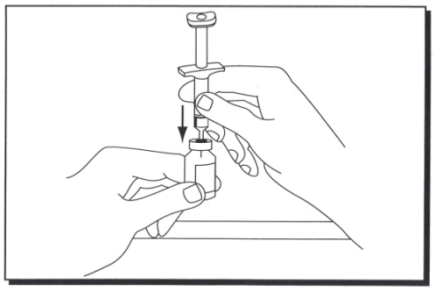


Schéma 3

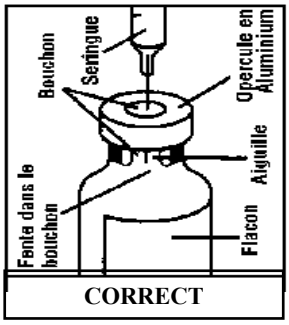
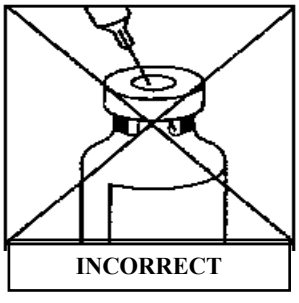


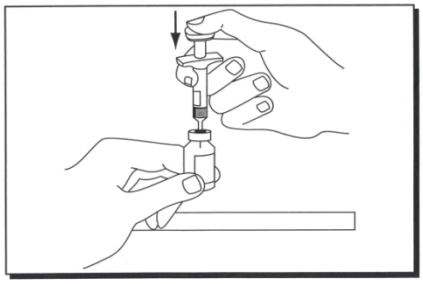
Schéma 4



d. Addition de l'eau pour préparations injectables

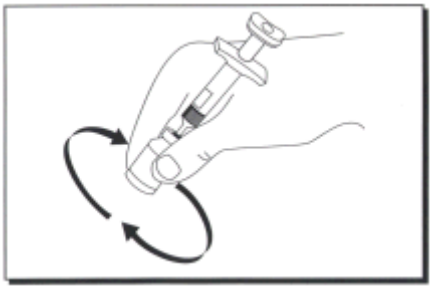
- Enfoncez **TRES LENTEMENT** le piston jusqu'à ce que toute l'eau pour préparations injectables contenue dans la seringue soit passée dans le flacon, ceci afin d'éviter la formation de mousse (grand nombre de bulles d'air) (voir Schéma 5).

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, 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.

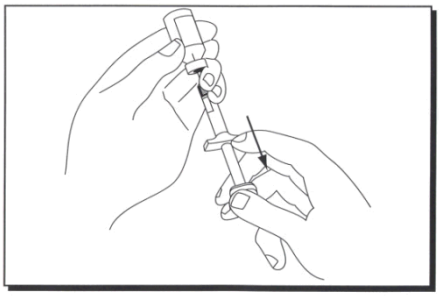
Schéma 6



e. Aspiration de la solution d'Enbrel à partir du flacon

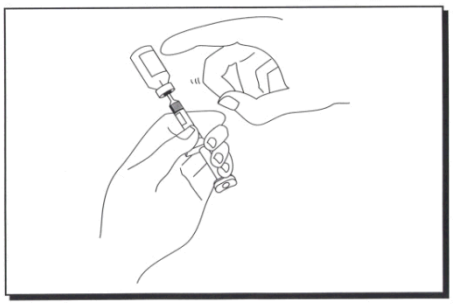
- En laissant toujours l'aiguille dans le flacon, retournez le flacon, à hauteur des yeux. Tirez lentement le piston de manière à aspirer le liquide dans la seringue (voir Schéma 7). Au fur et à mesure que le niveau du liquide baisse dans le flacon, il faudra retirer partiellement l'aiguille pour que 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



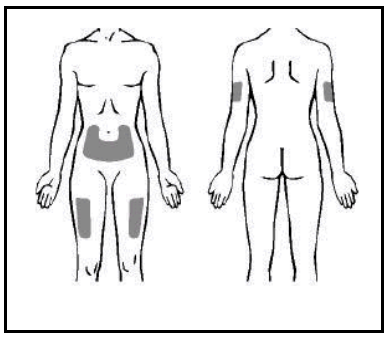
- Retirez complètement l'aiguille du flacon. Encore une fois, ne touchez pas l’aiguille avec les doigts et évitez tout contact entre l’aiguille et une autre surface.

(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

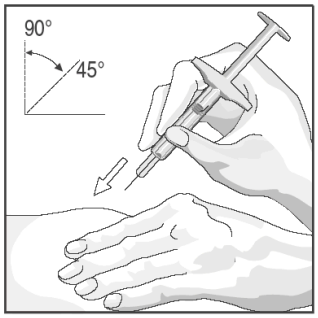


- Changez de site pour chaque nouvelle injection. Veillez à pratiquer la nouvelle injection à au moins 3 cm du site d’une injection antérieure. Ne pas injecter dans des régions où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée. Evitez les régions avec des cicatrices ou des marques (Il peut s'avérer 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

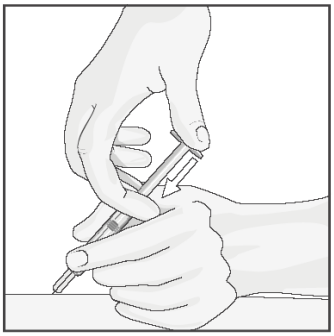
- Frottez la peau au niveau du site prévu de l'injection d'Enbrel avec un tampon alcoolisé suivant un mouvement circulaire. **Ne PAS** toucher à nouveau cette zone avant d'avoir pratiqué l'injection.
- Quand la surface de peau préparée est sèche, pincez et maintenez-la fermement d'une main. De l'autre 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.
  Eliminer 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

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice (les deux côtés) 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 donnera aussi une Carte de Surveillance du Patient qui comporte des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à 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 quel 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel (voir au verso)

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quel cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine 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 suffisamment fait 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 de l'enfant et de 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 des 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 allergiques 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 gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute demandez conseil à 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 d'utiliser Enbrel.

- **Réactions allergiques :** Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez l'administration d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- **Infections/chirurgie :** 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 telles qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin peut 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 de prendre Enbrel.
- **Tuberculose :** Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter 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 de Surveillance du 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 modérée) ou

si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez 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 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 peut 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, mal de gorge, ecchymose (bleu), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence d'une anomalie des cellules sanguines 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 ou 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 précaution.
- **Cancer :** Avant d'utiliser Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous avez présenté ou présentez actuellement 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 parfois ont 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.
- **Varicelle :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposés 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 peut 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'être traités par 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.
- **Maladie intestinale inflammatoire (MII) :** il y a eu des cas de MII chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) traités par Enbrel. Informez votre médecin si l'enfant a des douleurs et des crampes abdominales, une diarrhée, une perte de poids ou du sang dans les selles.

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

L'utilisation d'Enbrel durant la grossesse n'est pas recommandée. 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. Avant l'administration de tout vaccin, informez le médecin et les autres professionnels de santé qui prennent en charge le bébé du traitement par Enbrel reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Enbrel ne devraient pas allaiter, car Enbrel passe dans le lait maternel.

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

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre 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 adultes (âgés de 18 ans et plus)

<u>Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante</u>

La dose habituelle est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin peut déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

<u>Psoriasis en plaques</u>

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg deux fois par semaine peuvent être administrés 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 après 12 semaines, votre médecin peut 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 et boissons.

La poudre doit être dissoute avant usage. **Des instructions détaillées sur comment préparer et injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel "**. 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 l'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. 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 de la face, 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, démangeaison, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent)

Les réactions allergiques sévères 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**, comme une fièvre élevée qui peut être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou une zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations
- Signes de **troubles sanguins**, comme des saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, comme des engourdissements ou des 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**, comme de la fatigue ou de l'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 autour 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) telles que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormales
- 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 allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10) : Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymose, rougeur, démangeaison, douleur et gonflement). Ces réactions au site d'injection sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement. Certains patients ont présenté une réaction au site d'injection précédent.

- **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10): réactions allergiques ; fièvre ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'autoanticorps).

- **Peu fréquent** (peut 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) ; baisse du nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angiœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation); éruption cutanée ; inflammation ou lésion des poumons ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes.

- **Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé important de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; 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 ; insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure des éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; baisse des globules rouges, des globules blancs, des neutrophiles (= un type de globule blanc) ; tests sanguins hépatiques élevés ; éruption cutanée qui peut conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune) ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose).

- **Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10000): Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.

- **Fréquence indéterminée** (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles): leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; 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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette après "EXP". La date de péremption correspond au dernier jour du 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.

Ne pas utiliser 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 ou jaune 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

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.

Qu'est-ce qu'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 et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

Fabricant d'Enbrel :

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Royaume-Uni

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 S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, 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 A.E.
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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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

Ireland
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

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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel

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.

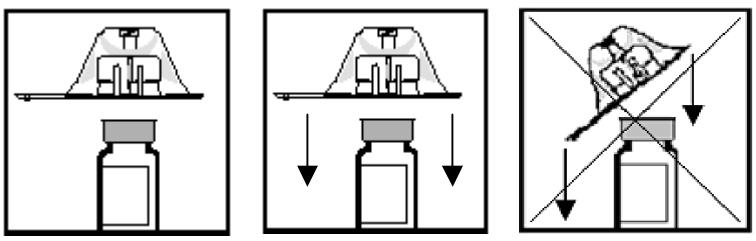
c. Préparation de la dose d'Enbrel pour l'injection

- 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.

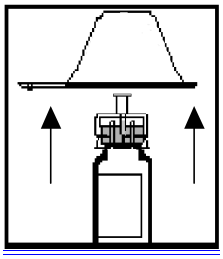
Schéma 2 Schéma 3 Schéma 4



CORRECT **INCORRECT**

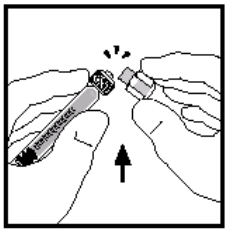
- Pendant que vous tenez le flacon d'une main, retirez l'emballage plastique de l'adaptateur pour flacon (voir Schéma 5).

Schéma 5



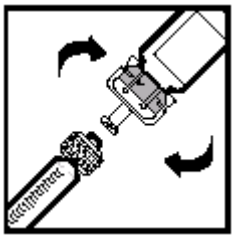
- Retirez l'embout protecteur à l'extrémité de la seringue en cassant l'embout blanc au niveau des perforations. Pour cela, tenez le col de l'embout blanc tout en saisissant le bout du capuchon blanc avec l'autre main et en le pliant vers le bas puis vers le haut jusqu'à ce qu'il se casse (voir Schéma 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).

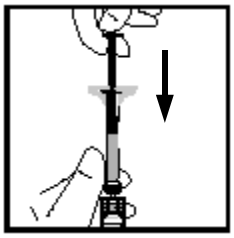
Schéma 7



d. Addition du solvant

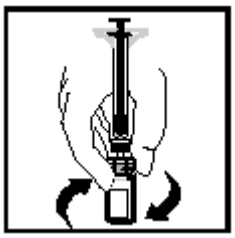
- En maintenant le flacon à la verticale sur la surface plane, enfoncez TRES LENTEMENT le piston jusqu'à ce que tout le solvant contenu dans la seringue soit passé dans le flacon, ceci afin d'éviter la formation de mousse (grand nombre de bulles d'air) (voir Schéma 8).
- Une fois que le solvant est ajouté 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, 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.

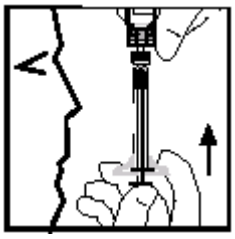
Schéma 9



e. Aspiration de la solution d'Enbrel à partir du flacon

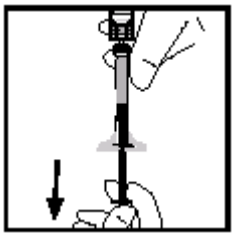
- En laissant toujours la seringue attachée au flacon et à l'adaptateur du flacon, retournez le flacon, à hauteur des yeux. Poussez le piston sur toute la longueur de la seringue (voir Schéma 10).

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

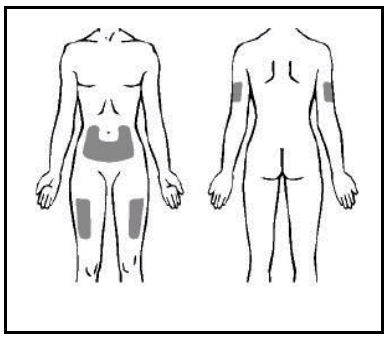
- En tenant la seringue à la verticale, aiguille vers le haut, retirez les bulles d'air en poussant lentement sur le piston jusqu'à ce que l'air soit évacué (voir Schéma 16).

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



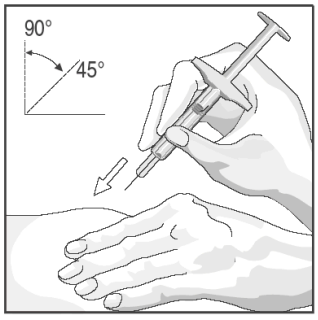
- Changez de site pour chaque nouvelle injection. Veillez à pratiquer la nouvelle injection à au moins 3 cm du site d'une injection antérieure. **Ne PAS** injecter dans des régions où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée. Evitez les régions avec des cicatrices ou des marques (Il peut 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.

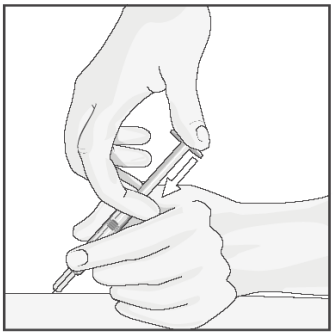
- D'un mouvement court et rapide, enfoncez l'aiguille jusqu'au bout dans la peau selon un angle compris entre 45° et 90° (voir Schéma 18). Avec l'expérience, vous trouverez l'angle d'injection le plus approprié pour vous ou votre enfant. Faites attention de ne pas enfoncer l'aiguille dans la peau trop 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. 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 50 mg poudre pour solution injectable
Etanercept

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice (des deux côtés) 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 donnera aussi une Carte de Surveillance du Patient qui comporte des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à 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 quel 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel (voir au verso)

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quel cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine 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 habituellement quand les autres traitements communément utilisés n'ont pas suffisamment fait 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 de l'enfant et de 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 des 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 allergiques 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 gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez les injections d'Enbrel et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute demandez conseil à 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 d'utiliser Enbrel.

- **Réactions allergiques :** Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez l'administration d'Enbrel et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- **Infections/chirurgie :** 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 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 telles qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin peut décider de continuer à vous suivre ou l'enfant pour détecter la présence d'éventuelles infections, après que vous ayez arrêté de prendre Enbrel.
- **Tuberculose :** Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter 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 de Surveillance du 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 modérée) ou

si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez 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 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 peut 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, mal de gorge, ecchymose (bleu), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence d'une anomalie des cellules sanguines 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 précaution.
- **Cancer :** Avant d'utiliser Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous avez présenté ou présentez actuellement 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 parfois ont 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.
- **Varicelle :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposés 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 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 peut 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'être traités par 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.
- **Maladie intestinale inflammatoire (MII) :** il y a eu des cas de MII chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) traités par Enbrel. Informez votre médecin si l'enfant a des douleurs et des crampes abdominales, une diarrhée, une perte de poids ou du sang dans les selles.

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'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

L'utilisation d'Enbrel durant la grossesse n'est pas recommandée. 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. Avant l'administration de tout vaccin, informez le médecin et les autres professionnels de santé qui prennent en charge le bébé du traitement par Enbrel reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Enbrel ne devraient pas allaiter, car Enbrel passe dans le lait maternel.

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

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

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 (ou moins).

Posologie pour les adultes (âgés de 18 ans et plus)

<u>Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante</u>

La dose habituelle est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin peut déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

<u>Psoriasis en plaques</u>

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg deux fois par semaine peuvent être administrés 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 après 12 semaines, votre médecin peut 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.

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 et boissons.

La poudre doit être dissoute avant usage. **Des instructions détaillées sur comment préparer et injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel "**. 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.

Enbrel doit être dissout avant usage. La solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament.

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. 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 de la face, 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, démangeaison, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent)

Les réactions allergiques sévères 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 ou l'enfant remarquez un des effets indésirables suivants, vous pouvez nécessiter une assistance médicale urgente.

- Signes d'**infections graves**, comme une fièvre élevée qui peut être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou une zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations
- Signes de **troubles sanguins**, comme des saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, comme des engourdissements ou des 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**, comme de la fatigue ou de l'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 autour 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) telles que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormales
- 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 allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10) : Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymose, rougeur, démangeaison, douleur et gonflement). Ces réactions au site d'injection sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement. Certains patients ont présenté une réaction au site d'injection précédent.

- **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10): réactions allergiques ; fièvre ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'autoanticorps).

- **Peu fréquent** (peut 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) ; baisse du nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angiœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation); éruption cutanée ; inflammation ou lésion des poumons ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes.

- **Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé important de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; 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 ; insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure des éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; baisse des globules rouges, des globules blancs, des neutrophiles (= un type de globule blanc) ; tests sanguins hépatiques élevés ; éruption cutanée qui peut conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune) ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose).

- **Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10000): Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.

- **Fréquence indéterminée** (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles): leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; 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.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte après "EXP". La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

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

Ne pas congeler.

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 au réfrigérateur (+2°C - +8°C).

Ne pas utiliser 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 ou jaune 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

Que contient Enbrel

La substance active d'Enbrel est etanercept. Chaque flacon d'Enbrel 50 mg contient 50 mg d'etanercept.

Les autres composants sont :
Poudre : Mannitol (E421), saccharose et trométamol.

Qu'est-ce qu'Enbrel et contenu de l'emballage extérieur

Enbrel 50 mg est fourni sous forme de poudre blanche pour solution injectable (poudre pour injection). Chaque coffret contient 2, 4 ou 12 flacons unidoses, 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 et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

Fabricant d'Enbrel :

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Royaume-Uni

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 S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, 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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
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

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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel

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 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.
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.

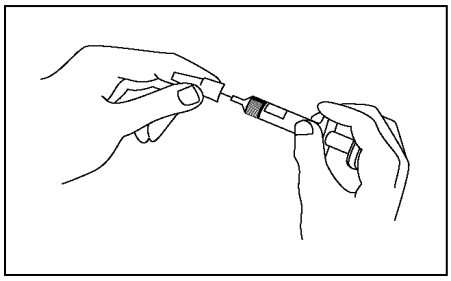
b. Préparation de l’injection

- 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

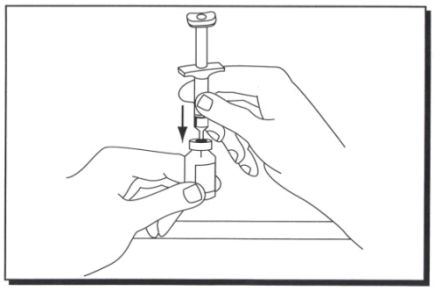
- Retirez le capuchon en plastique du flacon d’Enbrel. **Ne PAS** retirer le bouchon gris ou l’opercule en aluminium au sommet du flacon.
- A l’aide d’un nouveau tampon imbibé d'alcool, nettoyez le bouchon gris du flacon d’Enbrel. Une fois nettoyé, ne pas toucher le bouchon avec les doigts.
- Vérifiez 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 vote 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.

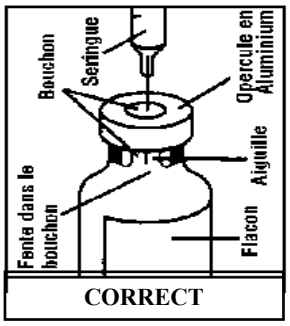
Schéma 1

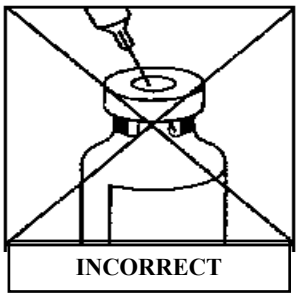


- Vérifiez que votre seringue contient 1 ml d'eau pour préparations injectables.
- Si vous n'êtes pas sûr de la manière dont il faut remplir la seringue demandez à votre médecin ou votre infirmière.
- Vérifiez que votre seringue ne contient aucune bulle d'air.
- Le flacon étant posé verticalement sur 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



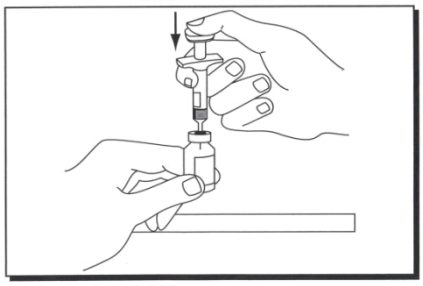




d. Addition de l'eau pour préparations injectables

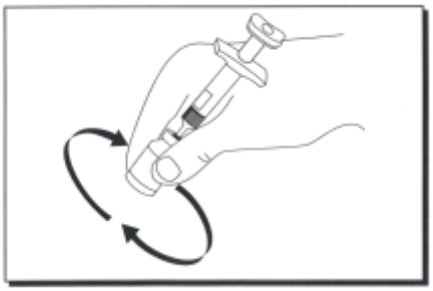
- Enfoncez **TRES LENTEMENT** le piston jusqu'à ce que toute l'eau pour préparations injectables contenue dans la seringue soit passée dans le flacon, ceci afin d'éviter la formation de mousse (grand nombre de bulles d'air) (voir Schéma 5).

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, 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.

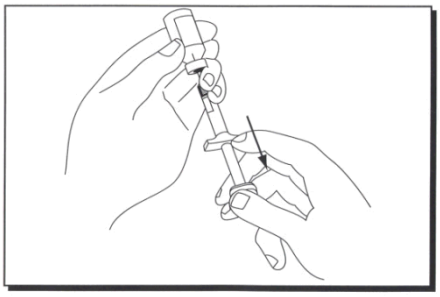
Schéma 6



e. Aspiration de la solution d'Enbrel à partir du flacon

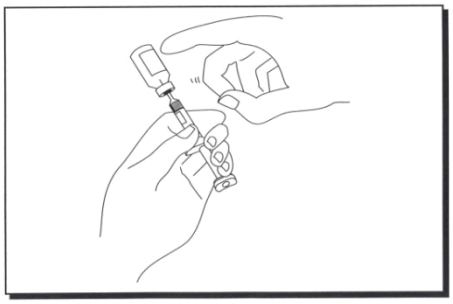
- En laissant toujours l'aiguille dans le flacon, retournez le flacon, à hauteur des yeux. Tirez lentement le piston de manière à aspirer le liquide dans la seringue (voir Schéma 7). Au fur et à mesure que le niveau du liquide baisse dans le flacon, il faudra retirer partiellement l'aiguille pour que la pointe de celle-ci reste immergée dans la solution.
  Aspirez la totalité du volume.

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



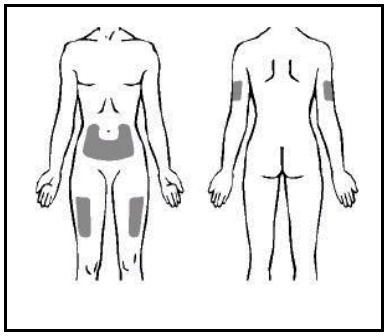
- Retirez complètement l'aiguille du flacon. Encore une fois, ne touchez pas l'aiguille avec les doigts et évitez tout contact entre l'aiguille et une autre surface.

(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

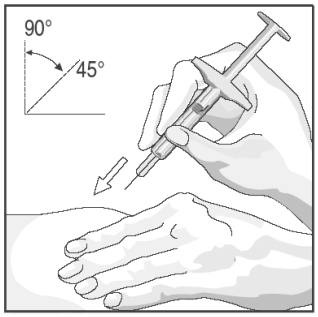


- Changez de site pour chaque nouvelle injection. Veillez à pratiquer la nouvelle injection à au moins 3 cm du site d'une injection antérieure. **Ne PAS** injecter dans des régions où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée. Evitez les régions avec des cicatrices ou des marques (Il peut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

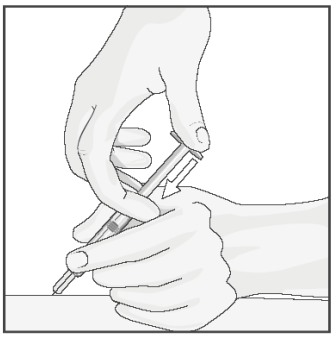
- Frottez la peau au niveau du site prévu de l'injection d'Enbrel avec un tampon alcoolisé suivant un mouvement circulaire. **Ne PAS** toucher à nouveau cette zone avant d'avoir pratiqué l'injection.
- Quand la surface de peau préparée est sèche, pincez et maintenez-la fermement d'une main. De l'autre 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. 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.
  Eliminer 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 50 mg poudre et solvant pour solution injectable
Etanercept

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice (des deux côtés) 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 donnera aussi une Carte de Surveillance du Patient qui comporte des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à 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 quel 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel (voir au verso)

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quel cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine 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, habituellement 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 de l'enfant et de 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 des 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 allergiques 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 gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute demandez conseil à votre médecin.
- si vous ou l'enfant avez une infection, y compris une infection quelle qu'elle soit. En cas de doute parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Enbrel.

- **Réactions allergiques :** Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez l'administration d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- **Infections/chirurgie :** Si vous ou l'enfant développez une nouvelle infection ou, devez subir une intervention chirurgicale importante, votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement.
- **Infections/diabète :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'infections récidivantes ou si vous 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 telles qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin peut décider de continuer à vous suivre pour détecter la présence d'éventuelles infections, après que vous ou l'enfant ayez arrêté de prendre Enbrel.
- **Tuberculose :** Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter 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 de Surveillance du 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 modérée) ou

si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez 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 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 peut 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, mal de gorge, ecchymose (bleu), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence d'une anomalie des cellules sanguines 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 précaution.
- **Cancer :** Avant d'utiliser Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous avez présenté ou présentez actuellement 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 parfois ont 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.
- **Varicelle :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposés 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 peut 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'être traités par 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.
- **Maladie intestinale inflammatoire (MII) :** il y a eu des cas de MII chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) traités par Enbrel. Informez votre médecin si l'enfant a des douleurs et des crampes abdominales, une diarrhée, une perte de poids ou du sang dans les selles.

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

L'utilisation d'Enbrel durant la grossesse n'est pas recommandée. 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. Avant l'administration de tout vaccin, informez le médecin et les autres professionnels de santé qui prennent en charge le bébé du traitement par Enbrel reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Enbrel ne devraient pas allaiter, car Enbrel passe dans le lait maternel.

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

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre 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 (ou moins).

Posologie pour les adultes (âgés de 18 ans et plus)

<u>Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante</u>

La dose habituelle est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin peut déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

<u>Psoriasis en plaques</u>

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg deux fois par semaine peuvent être administrés 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 après 12 semaines, votre médecin peut 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.

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 en sous-cutanée).

Enbrel peut être pris avec ou sans aliments et boissons.

La poudre doit être dissoute avant usage. **Des instructions détaillées sur comment préparer et injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel "**. 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 l'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. 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 de la face, 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, démangeaison, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent)

Les réactions allergiques sévères 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**, comme une fièvre élevée qui peut être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou une zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations
- Signes de **troubles sanguins**, comme des saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, comme des engourdissements ou des 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**, comme de la fatigue ou de l'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 autour 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) telles que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormales
- 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 allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10) : Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymose, rougeur, démangeaison, douleur et gonflement). Ces réactions au site d'injection sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement. Certains patients ont présenté une réaction au site d'injection précédent.

- **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10): réactions allergiques ; fièvre ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'autoanticorps).

- **Peu fréquent** (peut 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) ; baisse du nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angiœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation); éruption cutanée ; inflammation ou lésion des poumons ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes.

- **Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé important de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; 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 ; insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure des éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; baisse des globules rouges, des globules blancs, des neutrophiles (= un type de globule blanc) ; tests sanguins hépatiques élevés ; éruption cutanée qui peut conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune) ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose).

- **Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10000): Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.

- **Fréquence indéterminée** (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles): leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; 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.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte après "EXP". La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

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

Ne pas congeler.

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 au réfrigérateur (+2°C - +8°C).

Ne pas utiliser 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 ou jaune 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

Que contient Enbrel

La substance active d'Enbrel est etanercept. Chaque flacon d'Enbrel 50 mg contient 50 mg d'etanercept.

Les autres composants sont :
Poudre : Mannitol (E421), saccharose et trométamol.
Solvant : eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'Enbrel et contenu de l'emballage extérieur

Enbrel 50 mg est fourni sous forme de poudre blanche et de solvant pour solution injectable (poudre pour injection). Chaque coffret contient 2, 4 ou 12 flacons unidoses, 2, 4 ou 12 seringues d'eau pour préparations injectables, 2, 4 ou 12 aiguilles, 2, 4 ou 12 adaptateurs pour flacon 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 et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

Fabricant d'Enbrel :
Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Royaume-Uni

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 S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, 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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer Limited
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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

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

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel

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. 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.

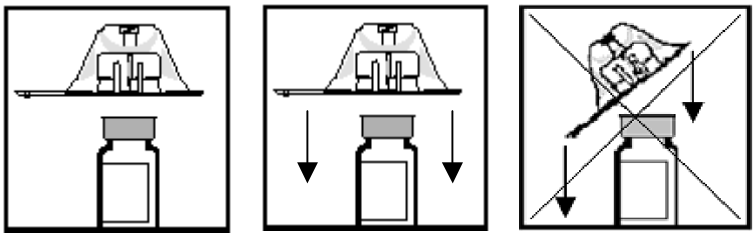
- Retirez le capuchon en plastique du flacon d'Enbrel (voir Schéma 1). **Ne PAS** retirer le bouchon gris ou l'opercule en aluminium au sommet du flacon.

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.

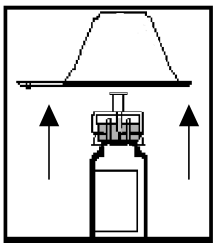
Schéma 2 Schéma 3 Schéma 4



CORRECT **INCORRECT**

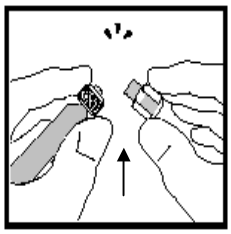
- Pendant que vous tenez le flacon d'une main, retirez l'emballage plastique de l'adaptateur pour flacon (voir Schéma 5).

Schéma 5



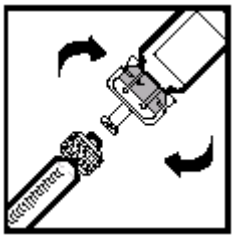
- Retirez l'embout protecteur à l'extrémité de la seringue en cassant l'embout blanc au niveau des perforations. Pour cela, tenez le col de l'embout blanc tout en saisissant le bout du capuchon blanc avec l'autre main et en le pliant vers le bas puis vers le haut jusqu'à ce qu'il se casse (voir Schéma 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).

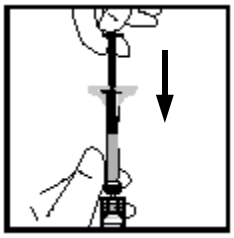
Schéma 7



d. Addition du solvant

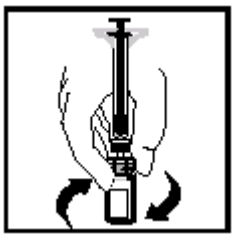
- En maintenant le flacon à la verticale sur la surface plane, enfoncez **TRES LENTEMENT** le piston jusqu'à ce que tout le solvant contenu dans la seringue soit passé dans le flacon, ceci afin d'éviter la formation de mousse (grand nombre de bulles d'air) (voir Schéma 8).
- Une fois que le solvant est 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, 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.

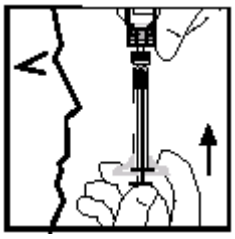
Schéma 9



e. Aspiration de la solution d'Enbrel à partir du flacon

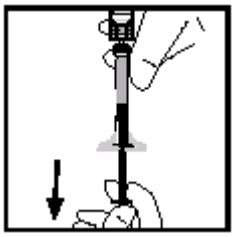
- En laissant toujours la seringue attachée au flacon et à l'adaptateur du flacon, retournez le flacon, à hauteur des yeux. Poussez le piston sur toute la longueur de la seringue (voir Schéma 10).

Schéma 10



- Puis, tirez lentement le piston de manière à aspirer le liquide dans la seringue (voir Schéma 11). Aspirez la totalité du volume. 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

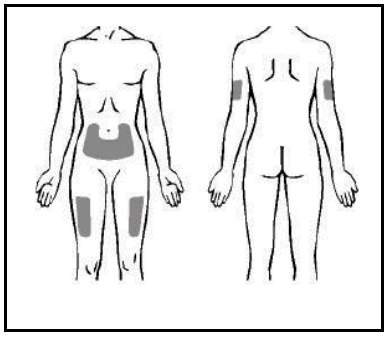
- En tenant la seringue à la verticale, aiguille vers le haut, retirez les bulles d'air en poussant lentement sur le piston jusqu'à ce que l'air soit évacué (voir Schéma 16).

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

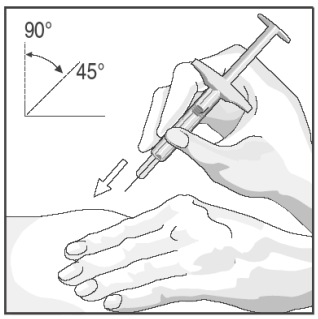


- Changez de site pour chaque nouvelle injection. Veillez à pratiquer la nouvelle injection à au moins 3 cm du site d'une injection antérieure. Ne pas injecter dans des régions où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée. Evitez les régions avec des cicatrices ou des marques (Il peut s'avérer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

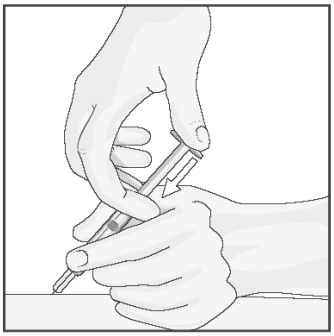
- Frottez la peau au niveau du site prévu de l'injection d'Enbrel avec un tampon alcoolisé suivant un mouvement circulaire. **Ne PAS** toucher à nouveau cette zone avant d'avoir pratiqué l'injection.
- Quand la surface de peau préparée est sèche, pincez et maintenez-la fermement d'une main. De l'autre 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. 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 seringue pré-remplie
Etanercept

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice (les deux côtés) 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 donnera aussi une Carte de Surveillance du Patient qui comporte des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à 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 quel 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel (voir au verso).

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quel cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine 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 habituellement quand les autres traitements communément utilisés n'ont pas suffisamment fait 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 de l'enfant et de 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 des 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 allergiques 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 gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute demandez conseil à 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 d'utiliser Enbrel.

- **Réactions allergiques :** Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez l'administration d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- **Infections/chirurgie :** 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 telles qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin peut 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 de prendre Enbrel.
- **Tuberculose :** Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter 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 de Surveillance du 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 modérée) ou

si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez 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 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 peut 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, mal de gorge, ecchymose (bleu), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence d'une anomalie des cellules sanguines 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 ou 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 précaution.
- **Cancer :** Avant d'utiliser Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous avez présenté ou présentez actuellement 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 parfois ont 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.
- **Varicelle :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposés 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 peut 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'être traités par 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.
- **Maladie intestinale inflammatoire (MII) :** il y a eu des cas de MII chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) traités par Enbrel. Informez votre médecin si l'enfant a des douleurs et des crampes abdominales, une diarrhée, une perte de poids ou du sang dans les selles.

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

L'utilisation d'Enbrel durant la grossesse n'est pas recommandée. 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. Avant l'administration de tout vaccin, informez le médecin et les autres professionnels de santé qui prennent en charge le bébé du traitement par Enbrel reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Enbrel ne devraient pas allaiter, car Enbrel passe dans le lait maternel.

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.

Information importante concernant le latex

Le protège aiguille est fabriqué en latex. Veuillez contacter votre médecin avant l'utilisation d'Enbrel, si le protège aiguille doit être manipulé par, ou si Enbrel doit être administré à, une personne présentant une allergie au latex.

3. Comment utiliser Enbrel

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre 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 adultes (âgés de 18 ans et plus)

<u>Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante</u>

La dose habituelle est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin peut déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

Psoriasis en plaques
La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg deux fois par semaine peuvent être administrés 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 après 12 semaines, votre médecin peut 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 et boissons.

Des instructions détaillées sur comment injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel ". 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 l'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. 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 de la face, 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, démangeaison, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent)

Les réactions allergiques sévères 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**, comme une fièvre élevée qui peut être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou une zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations
- Signes de **troubles sanguins**, comme des saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, comme des engourdissements ou des 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**, comme de la fatigue ou de l'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 autour 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) telles que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormales
- 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 allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10) : Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymose, rougeur, démangeaison, douleur et gonflement). Ces réactions au site d'injection sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement. Certains patients ont présenté une réaction au site d'injection précédent.

- **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10): réactions allergiques ; fièvre ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'autoanticorps).

- **Peu fréquent** (peut 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) ; baisse du nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angiœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation) ; éruption cutanée ; inflammation ou lésion des poumons ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes.

- **Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé important de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; 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 ; insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure des éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; baisse des globules rouges, des globules blancs, des neutrophiles (= un type de globule blanc) ; tests sanguins hépatiques élevés ; éruption cutanée qui peut conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune) ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose).

- **Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10000): Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.

- **Fréquence indéterminée** (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles): leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; 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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la seringue pré-remplie après "EXP". La date de péremption correspond au dernier jour du 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.

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).

Examinez la solution contenue dans la seringue. Elle doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaune 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

Que contient Enbrel

La substance active d'Enbrel est etanercept. Chaque seringue pré-remplie contient 0,5 ml de solution, soit 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.

Qu'est-ce qu'Enbrel et contenu de l'emballage extérieur

Enbrel est fourni sous forme de seringue pré-remplie contenant une solution injectable limpide, incolore ou jaune pâle (solution pour injection). Chaque coffret contient 4, 8 ou 24 seringues pré-remplies 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 et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

Fabricant d'Enbrel :
Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Royaume-Uni

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 S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, 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 A.E.
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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
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

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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel

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.

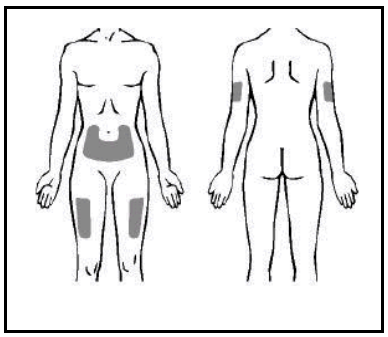
5. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau chaude.

6. Examinez la solution contenue dans la seringue. Elle doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaune 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.

Etape 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. Eviter les régions présentant des cicatrices ou des marques (Il peut s'avérer utile de noter l'emplacement des injections précédentes).

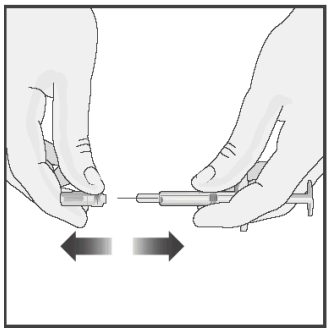
3. Si vous-même ou l'enfant avez un psoriasis, vous devez essayer de ne pas réaliser l'injection directement dans les régions où la peau est bombée, épaisse, rouge ou couverte de squames (« lésions de la peau psoriasique »).

Etape 3 : Injection de la solution d'Enbrel

1. 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.

2. 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.

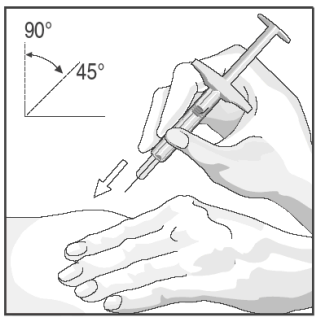
Schéma 2



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.

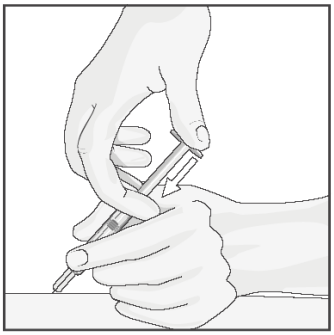
4. D'un mouvement court et rapide, enfoncez l'aiguille jusqu'au bout dans la peau selon un angle compris entre 45° et 90° (voir Schéma 3). Avec l'expérience, vous trouverez l'angle d'injection le plus approprié pour vous ou votre enfant. Faites attention de ne pas enfoncer l'aiguille dans la peau trop 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 50 mg solution injectable en seringue pré-remplie
Etanercept

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice (des deux côtés) 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 donnera aussi une Carte de Surveillance du Patient qui comporte des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à 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 quel 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel (voir au verso)

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quel cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine 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 habituellement 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 de l'enfant et de 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 des 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 allergiques 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 gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute demandez conseil à 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 d'utiliser Enbrel.

- **Réactions allergiques :** Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez l'administration d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- **Infections/chirurgie :** Si vous ou l'enfant développez une nouvelle infection, ou devez subir une intervention chirurgicale importante ou si vous développez une nouvelle infection par Enbrel. Votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement.
- **Infections/diabète :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'infections récidivantes ou si vous 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 telles qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin peut décider de continuer à vous suivre ou à suivre l'enfant pour détecter la présence d'éventuelles infections, après que vous ayez arrêté de prendre Enbrel.
- **Tuberculose :** Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter 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 de Surveillance du 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 modérée) ou

si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez 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 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 peut 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, mal de gorge, ecchymose (bleu), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence d'une anomalie des cellules sanguines 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 précaution.
- **Cancer :** Avant d'utiliser Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous avez présenté ou présentez actuellement 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 parfois ont 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.
- **Varicelle :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposés 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 peut 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'être traités par 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.
- **Maladie intestinale inflammatoire (MII) :** il y a eu des cas de MII chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) traités par Enbrel. Informez votre médecin si l'enfant a des douleurs et des crampes abdominales, une diarrhée, une perte de poids ou du sang dans les selles.

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

L'utilisation d'Enbrel durant la grossesse n'est pas recommandée. 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. Avant l'administration de tout vaccin, informez le médecin et les autres professionnels de santé qui prennent en charge le bébé du traitement par Enbrel reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Enbrel ne devraient pas allaiter, car Enbrel passe dans le lait maternel.

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.

Information importante concernant le latex

Le protège aiguille est fabriqué en latex. Veuillez contacter votre médecin avant l'utilisation d'Enbrel, si le protège aiguille doit être manipulé par, ou si Enbrel doit être administré à, une personne présentant une allergie au latex.

3. Comment utiliser Enbrel

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre 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 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 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin peut déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

Psoriasis en plaques,

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg deux fois par semaine peuvent être administrés 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 après 12 semaines, votre médecin peut 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 en sous-cutanée).

Enbrel peut être pris avec ou sans aliments et boissons.

Des instructions détaillées sur comment injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel ". 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. 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 de la face, 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, démangeaison, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent)

Les réactions allergiques sévères 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**, comme une fièvre élevée qui peut être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou une zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations
- Signes de **troubles sanguins**, comme des saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, comme des engourdissements ou des 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**, comme de la fatigue ou de l'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 autour 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) telles que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormales
- 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 allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10) : Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymose, rougeur, démangeaison, douleur et gonflement). Ces réactions au site d'injection sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement. Certains patients ont présenté une réaction au site d'injection précédent.

- **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : réactions allergiques ; fièvre ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'autoanticorps).

- **Peu fréquent** (peut 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) ; baisse du nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angiœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation) ; éruption cutanée ; inflammation ou lésion des poumons ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes.

- **Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé important de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; 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 ; insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure des éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; baisse des globules rouges, des globules blancs, des neutrophiles (= un type de globule blanc) ; tests sanguins hépatiques élevés ; éruption cutanée qui peut conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune) ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose).

- **Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10000): Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.

- **Fréquence indéterminée** (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) : leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; 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 et des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la seringue pré-remplie après "EXP". La date de péremption correspond au dernier jour du 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.

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).

Examinez la solution contenue dans la seringue. Elle doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle, et peut contenir des petites particules blanches ou de protéines 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

Que contient Enbrel

La substance active d'Enbrel est 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.

Qu'est-ce qu'Enbrel et contenu de l'emballage extérieur

Enbrel est fourni sous forme de seringue pré-remplie contenant une solution injectable limpide, incolore ou jaune 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 et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

Fabricant d'Enbrel :
Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Royaume-Uni

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 S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, 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 A.E.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge 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

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

Ireland
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

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel

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. 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.

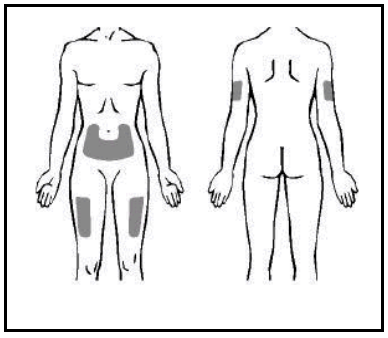
5. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau chaude.

6. Examinez la solution contenue dans la seringue. Elle doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaune 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.

Etape 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. Eviter les régions présentant des cicatrices ou des marques. (Il peut s'avérer utile de noter l'emplacement des injections précédentes).

3. Si vous 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 »).

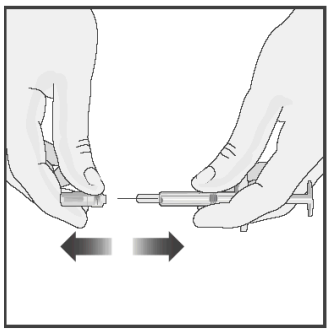
Etape 3 : Injection de la solution d'Enbrel

1. 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.

2. 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.

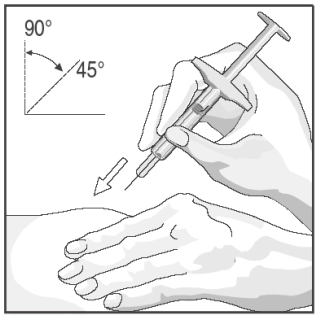
Schéma 2



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.

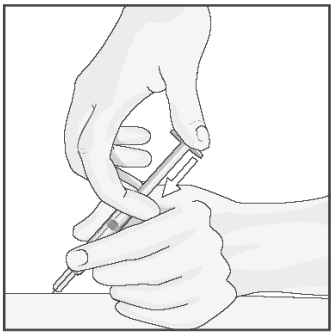
4. D'un mouvement court et rapide, enfoncez l'aiguille jusqu'au bout dans la peau selon un angle compris entre 45° et 90° (voir Schéma 3). Avec l'expérience, vous trouverez l'angle d'injection le plus approprié pour vous. Faites attention de ne pas enfoncer l'aiguille dans la peau trop lentement, ou 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

1. 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 d l'utilisateur

Enbrel 50 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Etanercept

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice (des deux côtés) 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 donnera aussi une Carte de Surveillance du Patient qui comporte des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à 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 quel 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. Utilisation du stylo pré-rempli MYCLIC pour injecter Enbrel (voir au verso)

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quel cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine 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 habituellement 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 de l'enfant et de 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 des 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 allergiques 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 gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- si vous ou l'enfant avez ou présentez un risque de développer une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute demandez conseil à 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 d'utiliser Enbrel.

- **Réactions allergiques :** Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez l'administration d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- **Infections/chirurgie :** Si vous ou l'enfant développez une nouvelle infection, ou devez subir une intervention chirurgicale importante ou si vous développez une nouvelle infection par Enbrel. Votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement.
- **Infections/diabète :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'infections récidivantes ou si vous 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 telles qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin peut décider de continuer à vous suivre ou à suivre l'enfant pour détecter la présence d'éventuelles infections, après que vous ayez arrêté de prendre Enbrel.
- **Tuberculose :** Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter 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 de Surveillance du 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 modérée) ou

si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, veuillez 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 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 peut 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, mal de gorge, ecchymose (bleu), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence d'une anomalie des cellules sanguines 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 précaution.
- **Cancer :** Avant d'utiliser Enbrel, veuillez informer votre médecin si vous avez présenté ou présentez actuellement 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 parfois ont 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.
- **Varicelle :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposés 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 contient du latex. Veuillez contacter votre médecin avant l'utilisation d'Enbrel, si le capuchon doit être manipulé par, ou si Enbrel doit être administré à, une personne présentant une allergie 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 peut 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'être traités par 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.
- **Maladie intestinale inflammatoire (MII) :** il y a eu des cas de MII chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) traités par Enbrel. Informez votre médecin si l'enfant a des

douleurs et des crampes abdominales, une diarrhée, une perte de poids ou du sang dans les selles.

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

L'utilisation d'Enbrel durant la grossesse n'est pas recommandée. 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. Avant l'administration de tout vaccin, informez le médecin et les autres professionnels de santé qui prennent en charge le bébé du traitement par Enbrel reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Enbrel ne devraient pas allaiter, car Enbrel passe dans le lait maternel.

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

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre 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 adultes (âgés de 18 ans et plus)

<u>Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante</u>

La dose habituelle est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Cependant, votre médecin peut déterminer une autre fréquence d'injection d'Enbrel.

Psoriasis en plaques,

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg deux fois par semaine peuvent être administrés 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 après 12 semaines, votre médecin peut 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 en sous-cutanée).

Enbrel peut être pris avec ou sans aliments et boissons.

Des instructions détaillées sur comment injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Utilisation du stylo pré-rempli MYCLIC pour injecter Enbrel". 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. 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 de la face, 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, démangeaison, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent)

Les réactions allergiques sévères 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**, comme une fièvre élevée qui peut être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou une zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations
- Signes de **troubles sanguins**, comme des saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, comme des engourdissements ou des 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**, comme de la fatigue ou de l'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 autour 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) telles que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormales
- 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 allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Enbrel figurent ci-dessous listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10): Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymose, rougeur, démangeaison, douleur et gonflement). Ces réactions au site d'injection sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement. Certains patients ont présenté une réaction au site d'injection précédent.

- **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10): réactions allergiques ; fièvre ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'autoanticorps).

- **Peu fréquent** (peut 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) ; baisse du nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angiœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation) ; éruption cutanée ; inflammation ou lésion des poumons ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes.

- **Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) : Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé important de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; 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 ; insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure des éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; baisse des globules rouges, des globules blancs, des neutrophiles (= un type de globule blanc) ; tests sanguins hépatiques élevés ; éruption cutanée qui peut conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune) , trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose).

- **Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10000): Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.

- **Fréquence indéterminée** (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles): leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; 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 de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur le stylo pré-rempli MYCLIC après "EXP". La date de péremption correspond au dernier jour du 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.

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).

Examinez la solution contenue dans le stylo en regardant à travers la fenêtre d'inspection translucide. Elle doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaune 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

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.

Qu'est-ce qu'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 ou jaune 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 et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

Fabricant d'Enbrel :
Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Royaume-Uni

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 S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, 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 A.E.
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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
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

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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
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. Utilisation du stylo pré-rempli Myclic pour injecter Enbrel

Cette rubrique est divisée selon les sous-rubriques suivantes :

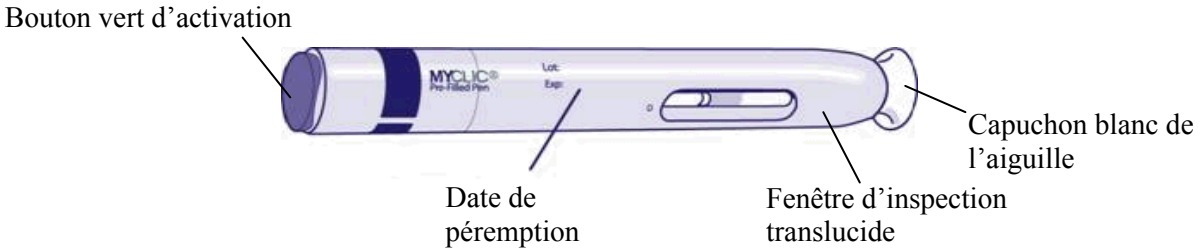
Introduction
Etape 1 : Préparation à l'injection d'Enbrel
Etape 2 : Choix du site d'injection
Etape 3 : Injection de la solution d'Enbrel
Etape 4 : Mise au rebut du stylo MYCLIC usagé

Introduction

Les instructions qui suivent vous expliquent comment utiliser le stylo MYCLIC pour injecter Enbrel. Veuillez lire ces instructions attentivement et les suivre étape par étape. Votre médecin traitant ou un membre du personnel infirmier vous expliquera comment injecter Enbrel. Ne tentez pas d'administrer une injection avant d'avoir bien compris comment utiliser le stylo MYCLIC correctement. Si vous avez des questions sur la manière d'injecter, demandez l'aide de votre médecin ou d'un membre du personnel infirmier.

Schéma 1

Le stylo pré-rempli MYCLIC



Etape 1 : Préparation à l'injection d'Enbrel

1. Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée.

2. Rassemblez les éléments dont vous aurez besoin pour votre injection, et placez-les sur la surface choisie :

   a. Un stylo pré-rempli MYCLIC et un tampon alcoolisé (prenez-les dans le coffret de stylos que vous gardez dans le réfrigérateur). Ne secouez pas le stylo.

   b. Une boule de coton ou de gaze.

3. **Vérifiez la date de péremption (mois/année) sur le stylo.** Si la date est dépassée, n'utilisez pas le stylo et contactez votre pharmacien pour obtenir de l'aide.

4. Examinez la solution dans le stylo en regardant à travers la fenêtre d'inspection translucide. Elle doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaune 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.

5. **Ne retirez pas le capuchon blanc et attendez environ 15-30 minutes** afin que la solution d'Enbrel atteigne la température ambiante. Attendre que la solution atteigne la température ambiante permet de rendre l'injection plus confortable. Ne pas chauffer d'une quelconque façon. **Toujours tenir le stylo hors de la vue et de la portée des enfants.**

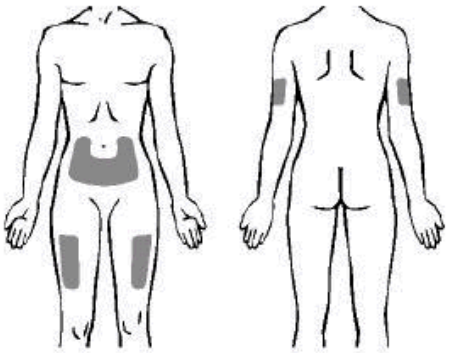
En attendant que la solution dans le stylo atteigne la température ambiante, lisez l'Etape 2 (ci-dessous), et choisissez un site d'injection.

Etape 2 : Choix du site d'injection (voir Schéma 2)

1. Le site d'injection recommandé est le milieu du devant des cuisses. Si vous le préférez, vous pouvez utiliser de façon alternative la zone du ventre, mais assurez-vous de choisir un site situé

à plus de 5 cm au moins du nombril. Si quelqu'un d'autre vous fait l'injection, la zone arrière du haut des bras peut aussi être utilisée.

Schéma 2



2. Veillez à pratiquer la nouvelle injection à au moins 3 cm du site de la dernière injection. Ne pas injecter dans une peau sensible, contusionnée, ou indurée. Eviter les cicatrices ou les vergetures. (Il peut s'avérer utile de noter l'emplacement des injections antérieures).

3. Si vous 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.

Etape 3 : Injection de la solution d'Enbrel

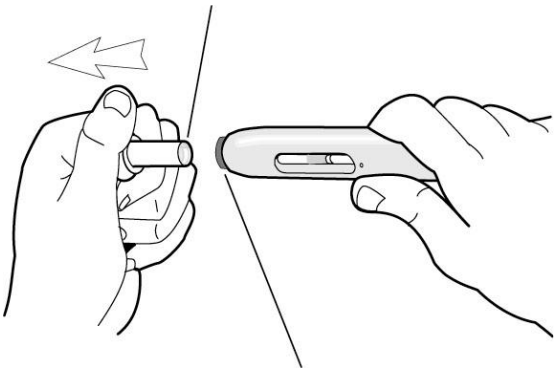
1. Après avoir attendu environ 15-30 minutes que la solution dans le stylo se réchauffe jusqu'à température ambiante, lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.

2. Nettoyez le site d'injection avec un tampon alcoolisé en suivant un mouvement circulaire, et laissez sécher. Ne touchez plus à cette zone avant de faire l'injection.

3. Prenez le stylo pré-rempli et enlevez le capuchon blanc de l'aiguille en le tirant dans l'axe (voir Schéma 3). Pour éviter d'endommager l'aiguille contenue dans le stylo, ne pas tordre le capuchon blanc lors de son retrait, et ne pas le remettre une fois retiré. Une fois le capuchon retiré, vous verrez au bout du stylo une partie de l'embout de protection violet. L'aiguille restera protégée à l'intérieur du stylo jusqu'à ce que le stylo soit activé. Si le capuchon de l'aiguille n'est plus en place et que le stylo est tombé, n'utilisez pas le stylo .

Schéma 3

Capuchon blanc de l'aiguille

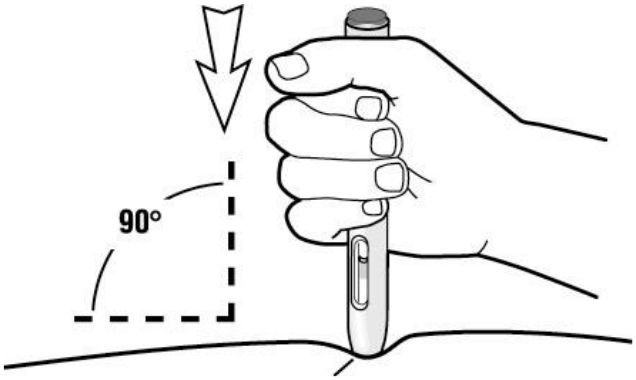


Embout de protection violet de l'aiguille

4. Pincez légèrement la peau autour du site d'injection entre le pouce et l'index de votre main libre peut rendre votre injection plus facile et plus confortable.

5. Positionnez le stylo à angle droit (90º) par rapport au site d'injection**. Pressez fermement l'extrémité ouverte du stylo sur la peau** de manière à ce que l'embout de protection de l'aiguille se rétracte totalement à l'intérieur du stylo. On observera alors un léger creux dans la peau (voir Schéma 4). Le stylo ne peut être déclenché quelorsque l'embout de l'aiguille est entièrement rétracté dans le stylo.

Schéma 4

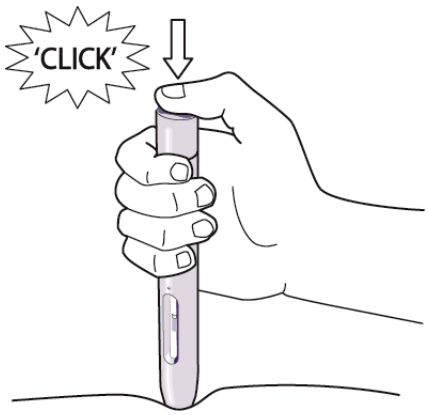


L'embout de protection de l'aiguille
se rétracte dans le stylo

6. Tout en pressant fermement le stylo sur la peau afin de s'assurer que l'embout de l'aiguille est entièrement rétracté dans le stylo, pressez **le centre du bouton vert** sur le dessus du stylo avec votre pouce pour commencer l'injection (voir Schéma 5). Vous entendrez un clic lorsque vous appuierez sur le centre du bouton. **Continuez de maintenir le stylo fermement contre votre peau jusqu'à entendre un deuxième clic**, ou jusqu'à 10 secondes après le premier clic (celui des deux qui se produit en premier).

   A noter – Si vous ne parvenez pas à commencer l'injection comme décrit, pressez plus fermement le stylo contre votre peau, puis appuyez à nouveau sur le bouton vert.

Schéma 5



7. Lorsque vous entendez le deuxième "clic" (ou si vous n'entendez pas de deuxième "clic" au bout de 10 secondes), votre injection est terminée (voir Schéma 6). Vous pouvez à présent soulever le stylo (voir Schéma 7). Lorsque vous soulevez le stylo, l'embout de protection violet sort de manière à recouvrir l'aiguille.

Schéma 6.

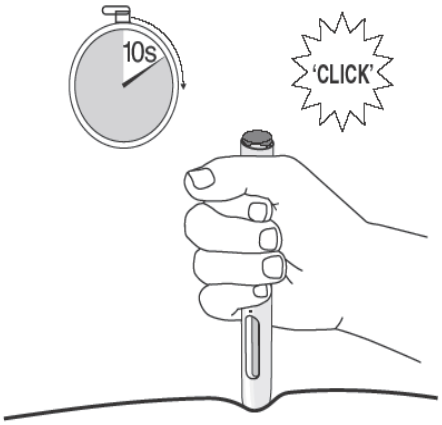
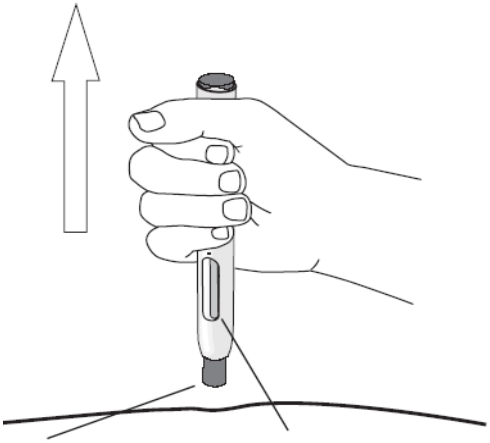


Schéma 7.

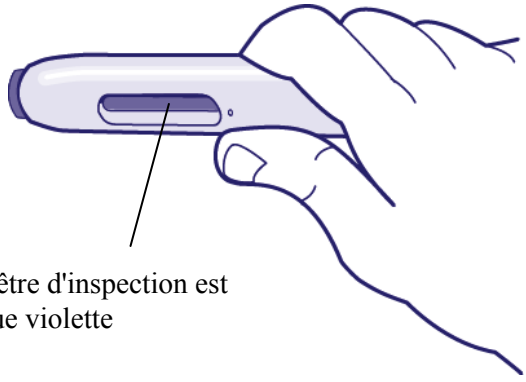


L'embout de protection violet sort de manière à recouvrir l'aiguille

La fenêtre d'inspection est devenue violette

8. La fenêtre d'inspection du stylo doit à présent être entièrement violette, confirmant que la dose a été injectée correctement (voir Schéma 8). Si la fenêtre n'est pas entièrement violette, contactez un membre du personnel infirmier ou votre pharmacien pour vous aider, car le stylo peut ne pas avoir injecté toute la solution Enbrel. Ne pas essayer de réutiliser le stylo, et ne pas essayer d'utiliser un autre stylo sans l'accord d'un membre du personnel infirmier ou d'un pharmacien.

Schéma 8



La fenêtre d'inspection est devenue violette

9. Si vous remarquez une goutte de sang au site d'injection, pressez une boule de coton ou de gaze sur le site de l'injection pendant 10 secondes. Ne pas frotter le site de l'injection.

Etape 4 : Mise au rebut du stylo MYCLIC usagé

- Le stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois – il ne doit jamais être réutilisé. Eliminer le stylo usagé conformément aux instructions de votre médecin, du personnel infirmier ou du pharmacien. Ne pas essayer de remettre le capuchon sur le stylo.

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 10 mg poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique
Etanercept

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice (des deux côtés) 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 donnera aussi une Carte de Surveillance du Patient qui comporte des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Enbrel.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à 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 quel 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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel (voir au verso)

1. Qu'est-ce qu'Enbrel et dans quel cas est-il utilisé

Enbrel est un médicament biologique fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine 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 de l'enfant et de 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 des 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 gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez les injections d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- si l'enfant a, ou risque de développer, une infection sanguine grave appelée septicémie. En cas de doute, demandez conseil à 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 d'utiliser Enbrel.

- **Réactions allergiques :** Si l'enfant présente des réactions allergiques telles qu'une gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou un rash cutané, arrêtez l'administration d'Enbrel, et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- **Infections/chirurgie :** Si l'enfant développe une nouvelle infection, ou doit subir une intervention chirurgicale importante, votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement de l'enfant.
- **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 telles qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin peut décider de continuer à suivre l'enfant pour détecter la présence d'éventuelles infections, après que l'enfant ait arrêté de prendre Enbrel.
- **Tuberculose :** Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter 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 de Surveillance du 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 modérée) 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 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 peut 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, mal de gorge, ecchymose (bleu), saignement ou pâleur. Ces symptômes peuvent traduire l'existence d'une anomalie des cellules sanguines 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 précaution.
- **Cancer :** Avant que l'enfant utilise Enbrel, veuillez informer votre médecin si l'enfant a présenté ou présente actuellement 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 parfois ont 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.
- **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 peut 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'être traités par 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.
- **Maladie intestinale inflammatoire (MII) :** il y a eu des cas de MII chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) traités par Enbrel. Informez votre médecin si l'enfant a des douleurs et des crampes abdominales, une diarrhée, une perte de poids ou du sang dans les selles.

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

L'utilisation d'Enbrel durant la grossesse n'est pas recommandée. 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. Avant l'administration de tout vaccin, informez le médecin et les autres professionnels de santé qui prennent en charge le bébé du traitement par Enbrel reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Enbrel ne devraient pas allaiter, car Enbrel passe dans le lait maternel.

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

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

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 donnés, 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 et boissons.

La poudre doit être dissoute avant usage. **Des instructions détaillées sur comment préparer et injecter Enbrel sont fournies en rubrique 7, "Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel "**. 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'utiliser 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 l'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 (2 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. 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 de la face, 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, démangeaison, ou urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent)

Les réactions allergiques sévères 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**, comme une fièvre élevée qui peut être accompagnée de toux, essoufflement, frissons, faiblesse, ou une zone chaude, rouge, douloureuse, irritée sur la peau ou les articulations de l'enfant
- Signes de **troubles sanguins**, comme des saignements, ecchymoses (bleus), ou pâleur
- Signes de **troubles du système nerveux**, comme des engourdissements ou des 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**, comme de la fatigue ou de l'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 autour 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) telles que douleurs, démangeaisons, faiblesse, et respiration, pensées, sensation, ou vision anormales
- 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 listés par fréquence décroissante :

- **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10): Infections (y compris rhumes, sinusites, bronchites, infections urinaires et infections de la peau) ; réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymose, rougeur, démangeaison, douleur et gonflement). Ces réactions au site d'injection sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement. Certains patients ont présenté une réaction au site d'injection précédent.

- **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10): réactions allergiques ; fièvre ; démangeaisons ; anticorps dirigés contre les tissus sains (formation d'autoanticorps).

- **Peu fréquent** (peut 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) ; baisse du nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angiœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation); éruption cutanée ; inflammation ou lésion des poumons ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes.

- **Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000): Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé important de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; 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 ; insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure des éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; baisse des globules rouges, des globules blancs, des neutrophiles (= un type de globule blanc) ; tests sanguins hépatiques élevés ; éruption cutanée qui peut conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune) ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose).

- **Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10000): Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.

- **Fréquence indéterminée** (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles): leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; 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.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte après "EXP". La date de péremption correspond 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.

Ne pas utiliser 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 ou jaune 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

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.

Qu'est-ce qu'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 et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

Fabricant d'Enbrel :
Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Royaume-Uni

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 S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, 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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

Ireland
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

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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
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 pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel

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.

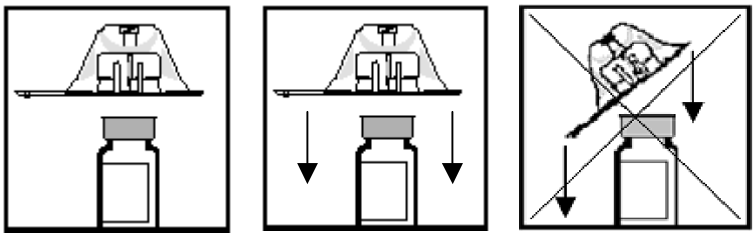
c. Préparation de la dose d'Enbrel pour l'injection

- 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.

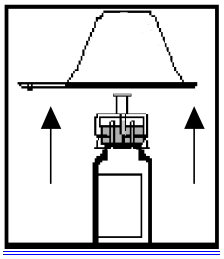
Schéma 2 Schéma 3 Schéma 4



CORRECT **INCORRECT**

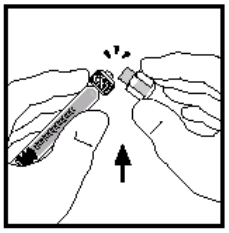
- Pendant que vous tenez le flacon d’une main, retirez l’emballage plastique de l’adaptateur pour flacon (voir Schéma 5).

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**.

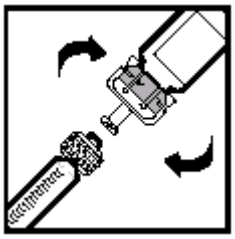
Schéma 6



- N’utilisez pas la seringue si l’embout 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).

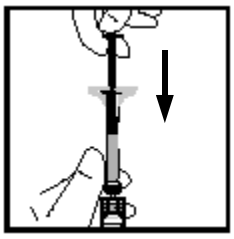
Schéma 7



d. Addition du solvant

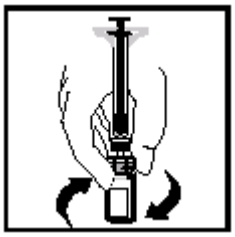
- En maintenant le flacon à la verticale sur la surface plane, enfoncez TRES LENTEMENT le piston jusqu'à ce que tout le solvant contenu dans la seringue soit passé dans le flacon, ceci afin d'éviter la formation de mousse (grand nombre de bulles d'air) (voir Schéma 8).
- Une fois que le solvant est ajouté 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, 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.

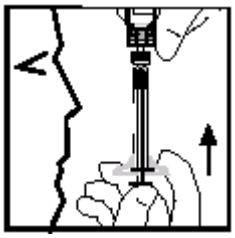
Schéma 9



e. Aspiration de la solution d'Enbrel à partir du flacon

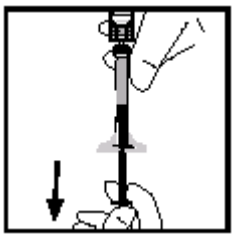
- Le médecin et/ou son assistant(e) doivent vous avoir expliqué la quantité correcte de solution à retirer du flacon. Si le médecin n'a pas donné ces instructions, veuillez le/la contacter.
- En laissant toujours la seringue attachée au flacon et à l'adaptateur du flacon, retournez le flacon, à hauteur 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

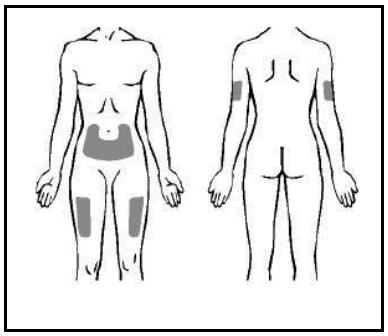
- En tenant la seringue à la verticale, aiguille vers le haut, retirez les bulles d'air en poussant lentement sur le piston jusqu'à ce que l'air soit évacué (voir Schéma 16).

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



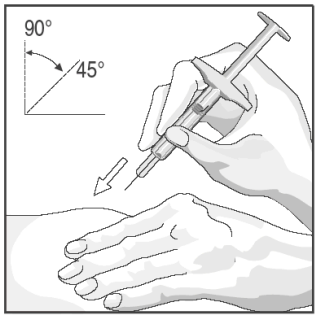
- Changez de site pour chaque nouvelle injection. Veillez à pratiquer la nouvelle injection à au moins 3 cm du site d'une injection antérieure. **Ne PAS** injecter dans des régions où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée. Evitez les régions avec des cicatrices ou des marques (Il peut 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.

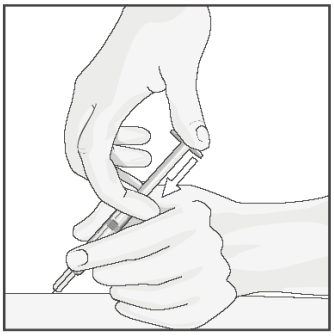
- D’un mouvement court et rapide, enfoncez l’aiguille jusqu’au bout dans la peau selon un angle compris entre 45° et 90° (voir Schéma 18). Avec l’expérience, vous trouverez l’angle d’injection le plus approprié pour votre enfant. Faites attention de ne pas enfoncer l’aiguille dans la peau trop lentement, 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.