

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erelzi 25 mg solution injectable en seringue préremplie
Erelzi 50 mg solution injectable en seringue préremplie
Erelzi 50 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Erelzi 25 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 25 mg d'étanercept (etanercept).

Erelzi 50 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 50 mg d'étanercept (etanercept).

Erelzi 50 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 50 mg d'étanercept (etanercept).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution injectable (injection) en stylo prérempli (stylo SensoReady®)

La solution est limpide ou légèrement opalescente, et incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Erelzi 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).

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

Erelzi 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 que l'étanercept, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Arthrite juvénile idiopathique

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

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

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

Rhumatisme psoriasique

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré que l'étanercept 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 Erelzi 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 Patient devra être donnée aux patients traités par Erelzi.

Erelzi est disponible en dosages de 25 mg et de 50 mg.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'étanercept 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'étanercept 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'étanercept 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 l'étanercept 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 l'étanercept doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement. Si la reprise du traitement par l'étanercept 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

Erelzi est uniquement disponible en seringue préremplie de 25 mg ainsi qu'en seringue préremplie et en stylo prérempli de 50 mg. Il n'est donc pas possible d'administrer Erelzi aux patients pédiatriques ayant besoin d'une dose inférieure à la dose complète de 25 mg ou 50 mg. Les patients pédiatriques ayant besoin d'une dose autre que la dose complète de 25 mg ou 50 mg ne doivent pas recevoir Erelzi. Si une dose différente est requise, d'autres produits à base de l'étanercept permettant d'obtenir cette dose doivent être utilisés.

La dose d'étanercept 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 la présentation 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 préremplie ou le stylo prérempli.

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

Arthrite juvénile idiopathique

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

Le dosage 10 mg peut être plus approprié à l'administration aux enfants atteints 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 l'éta nercept 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 l'éta nercept 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 l'éta nercept chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques.

Mode d'administration

Erelzi 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 l'utilisation de la seringue préremplie d'Erelzi » ou « Instructions pour l'utilisation du stylo prérempli d'Erelzi ».

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

4.3 Contre-indications

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

Septicémie ou risque de septicémie.

Un traitement par Erelzi 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

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

Les infections doivent être recherchées chez les patients avant, pendant, et après le traitement par Erelzi, en prenant en compte que la demi-vie d'élimination moyenne d'éta nercept 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 l'éta nercept (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 Erelzi développant une nouvelle infection. Le traitement par Erelzi doit être interrompu si le patient développe une infection grave. La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'éta nercept chez les patients atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées. Les médecins doivent prescrire Erelzi 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 l'éta nercept.

Avant de débiter un traitement par Erelzi, 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 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 Erelzi 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 Erelzi, et en accord avec les recommandations locales. Dans un tel cas, le rapport bénéfice/risque du traitement par Erelzi 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 Erelzi.

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 l'éta nercept. 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 Erelzi. 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'Erelzi 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 Erelzi 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 de l'étanercept. Erelzi doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'hépatite C.

Traitement concomitant avec l'anakinra

L'administration concomitante de l'étanercept et de l'anakinra a été associée à une augmentation du risque d'infections graves et de neutropénies comparativement à l'étanercept lorsqu'il est administré seul. Cette association n'a pas démontré un bénéfice clinique supérieur. Par conséquent l'association d'Erelzi 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 de l'étanercept au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions allergiques

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

Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris Erelzi, 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 étanercept, 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 Erelzi et un traitement prophylactique par immunoglobulines spécifiques doit être envisagé.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'étanercept 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 l'éta nercept (initiation du traitement \leq 18 ans). Environ la moitié des cas était des lymphomes. Les autres cas correspon daient 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 l'éta nercept. Des cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été rarement rapportés après commercialisation chez des patients traités par l'éta nercept. 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 d'essais cliniques contrôlés, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant de l'éta nercept 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 Erelzi. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités par l'éta nercept. 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 l'éta nercept 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 l'éta nercept. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Formation d'auto-anticorps

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

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopenies et de très rares cas d'aplasies médullaires, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'éta nercept. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Erelzi 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 Erelzi, 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 Erelzi doit être arrêté.

Troubles neurologiques

De rares cas de troubles de démyélinisation du SNC ont été rapportés chez des patients traités par l'éta nercept (voir rubrique 4.8). De rares cas de polyneuropathies périphériques démyélinisantes ont également été rapportés (dont le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, la polyneuropathie démyélinisante et la neuropathie motrice

multifocale). Bien qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé afin d'étudier le traitement par l'éтанercept 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 Erelzi 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 de l'éтанercept et du méthotrexate n'a pas montré de données de tolérance inattendues, et le profil de tolérance de l'éтанercept associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec l'éтанercept 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 de l'éтанercept en association avec d'autres traitements de fond n'a pas été établie.

L'utilisation de l'éтанercept 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 Erelzi 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 favorisante identifiable, chez des patients sous éтанercept. 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 l'éтанercept 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 de l'éтанercept.

Hépatite alcoolique

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

Granulomatose de Wegener

Un essai contrôlé versus placebo, dans lequel 89 patients adultes étaient traités par l'éтанercept ajouté au traitement standard (incluant du cyclophosphamide ou du méthotrexate, et des glucocorticoïdes) pendant une durée médiane de 25 mois, n'a pas démontré que l'éтанercept 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 l'éтанercept que dans le groupe contrôle. Erelzi 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 de l'éтанercept 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 de l'éтанercept 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 Erelzi (voir Vaccinations ci-dessus).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 25 mg ou 50 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Traitement concomitant avec l'anakinra

Les patients adultes traités par l'éтанercept et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves par rapport aux patients traités soit par l'éтанercept 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 l'éтанercept et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves (7 %) et de neutropénies que les patients traités par l'éтанercept seul (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'association de l'éтанercept et de l'anakinra n'a pas démontré de bénéfice clinique supérieur et n'est par conséquent pas recommandée.

Traitement concomitant avec l'abatcept

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

Traitement concomitant avec la sulfasalazine

Dans une étude clinique chez des patients adultes traités par des doses stables de sulfasalazine et chez lesquels de l'éтанercept 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 l'éтанercept ou la sulfasalazine seuls. La signification clinique de cette interaction est inconnue. L'utilisation 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 l'éтанercept 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 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 envisager d'utiliser une contraception adéquate pour éviter une grossesse pendant un traitement par Erelzi 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'éтанercept. Les effets de l'éтанercept sur l'issue des grossesses ont été étudiés dans deux études de cohortes observationnelles. Un taux plus élevé des malformations congénitales majeures était observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'éтанercept (n = 370) au cours du premier trimestre aux grossesses non exposées à l'éтанercept ou à d'autres anti-TNF (n = 164) (rapport des cotes ajusté de 2,4 ; IC à 95 % : 1,0-5,5). Les types de malformations congénitales majeures correspondaient à ceux les plus fréquemment rencontrés dans la population générale et aucun profil particulier d'anomalie n'a été identifié. Il n'a été observé aucune modification de la fréquence des avortements spontanés, de la mortinatalité, ou des malformations mineures. Dans le cadre d'une autre étude observationnelle du registre menée dans plusieurs pays et comparant le risque d'effets indésirables à l'issue de la grossesse chez les femmes exposées à l'éтанercept au cours des 90 premiers jours de grossesse (n = 425) à celles exposées à des médicaments non biologiques (n = 3 497), il n'a été observé aucun risque accru de malformations congénitales majeures (rapport des cotes [odds ratio, OR] non ajusté de 1,22 ; IC à 95 % : 0,79-1,90 ; OR ajusté de 0,96 ; IC à 95 % : 0,58-1,60 après ajustement pour le pays, la maladie maternelle, la parité, l'âge maternel et le tabagisme au début de la grossesse). De plus, cette étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales mineures, de naissance prématurée, de mortinatalité ou d'infections au cours de la première année de vie des nourrissons nés de femmes exposées à l'éтанercept pendant leur grossesse. Ainsi, Erelzi ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

L'éтанercept traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par l'éтанercept 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'Erelzi reçue par la mère.

Allaitement

Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'éтанercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'éтанercept 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 Erelzi, 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'éta nercept, ni sur les effets de l'éta nercept sur la fertilité et la fonction reproductrice générale.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de 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 céphalées, les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi été rapportés avec l'éta nercept. Les anti-TNF, comme l'éta nercept, 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 l'éta nercept. 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 de l'éta nercept, y compris 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 de l'éta nercept. 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 les classes de systèmes d'organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infection (y compris infection des voies respiratoires supérieures, bronchites,		Infections graves (y compris pneumonie, cellulite, arthrite bactérienne, septicémie et	Tuberculose, infection opportuniste (y compris infection fongique invasive, à protozoaires, infection		Réactivation de l'hépatite B, listériose

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥1/10	Fréquent ≥1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥1/1 000 à <1/100	Rare ≥1/10 000 à <1/1 000	Très rare <1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	cystites, infection cutanée)*		infection parasitaire)*	bactérienne, mycobactérienne atypique, infection virale, et à légionelle)*		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)			Cancer cutané non mélanomateux* (voir rubrique 4.4)	Mélanome malin (voir rubrique 4.4), lymphome, leucémie		Carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4), sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie, anémie, leucopénie, neutropénie	Pancytopénie*	Aplasie médullaire*	Histiocytose hémaphagique (syndrome d'activation macrophagique)*
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'autoanticorps*	Vascularite (y compris vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angioedème, bronchospasme), sarcoïdose		Aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections du système nerveux	Céphalées			Épisodes de démyélinisation du SNC pouvant évoquer une sclérose en plaques ou un tableau de démyélinisation localisée telle qu'une névrite optique ou une myélite transverse (voir rubrique 4.4), épisodes de démyélinisation périphérique, y compris syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4), crise convulsive	,	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥1/10	Fréquent ≥1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥1/1 000 à <1/100	Rare ≥1/10 000 à <1/1 000	Très rare <1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections oculaires			Uvéites, sclérites			
Affections cardiaques			Aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4)	Insuffisance cardiaque congestive <i>de novo</i> (voir rubrique 4.4)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire)*		
Affections gastro-intestinales			Maladie intestinale inflammatoire			
Affections hépatobiliaires			Élévation des enzymes hépatiques*	Hépatite auto-immune*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruption cutanée	Angioœdème, psoriasis (y compris une première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse, principalement palmo-plantaire), urticaire, éruption psoriasiforme	Syndrome de Stevens-Johnson, vascularite cutanée (incluant la vascularite d'hypersensibilité), érythème polymorphe, réactions lichénoïdes	Syndrome de Lyell	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux cutané subaigu, syndrome pseudo-lupique		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)*	Fièvre				

*Voir Description de certains effets indésirables ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

L'apparition de cent vingt-neuf (129) nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4 114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par l'éta nercept dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, **incluant** 231 patients traités par l'éta nercept associé au méthotrexate dans **une 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 l'éтанercept 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 l'éтанercept. Dans un groupe de 2 711 patients atteints de psoriasis en plaques et traités par l'éтанercept sur une durée maximale de 2,5 ans dans les études en double-aveugle et en ouvert, 30 tumeurs malignes et 43 cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés.

Dans un groupe de 7 416 patients traités par l'éтанercept 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 l'éтанercept 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 l'éтанercept 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 l'éтанercept 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 l'éтанercept 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 l'éтанercept seul, soit par le méthotrexate seul, soit par l'éтанercept associé au méthotrexate, les taux d'infections graves étaient similaires parmi les groupes de traitement. Cependant, il ne peut être exclu que l'association de l'éтанercept 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 l'éтанercept 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 l'éтанercept 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'éтанercept ; 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 l'étanercept 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 l'étanercept peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec l'étanercept y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires), virales (y compris herpès zoster), bactériennes (y compris *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 de l'étanercept. Le taux d'événements rapporté à l'exposition a été de 0,06 événement 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 ($\geq 1:40$) était plus élevé chez les patients traités par l'étanercept (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 l'étanercept contre 4 % des patients traités par placebo) et par recherche sur *Crithidia lucilliae* (3 % des patients traités par l'étanercept contre 0 % des patients traités par placebo). La proportion de patients traités par l'étanercept 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 l'étanercept 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.

Pancytopenie et aplasie médullaire

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

Maladie interstitielle du poumon

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'étanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de la maladie interstitielle du poumon chez les patients recevant de l'étanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,06 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'étanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de la maladie interstitielle du poumon a été de 0,47 % (peu fréquent). 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 l'étanercept et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à l'étanercept seul et 2 % des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 1\ 000/\text{mm}^3$). Tandis qu'il présentait une neutropénie, un patient a développé une cellulite qui a guéri après hospitalisation (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Élévation des enzymes hépatiques

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

Hépatite auto-immune

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

Population pédiatrique

Effets indésirables chez 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 de l'étanercept 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 de l'étanercept 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 de l'étanercept pendant 3 mois en comparaison aux 349 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il s'agissait de céphalées (19 % des patients, 1,7 événement par patient-année), nausées (9 %, 1,0 événement par patient-année), douleurs abdominales (19 %, 0,74 événement par patient-année), et vomissements (13 %, 0,74 événement par patient-année).

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

Effets indésirables chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques

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

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/m², suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m² administrées deux fois par semaine. Un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde s'est auto-administré par erreur 62 mg d'étanercept en sous-cutanée deux fois par semaine pendant trois semaines sans présenter d'effets indésirables. Il n'existe aucun antidote connu à l'étanercept.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF α), Code ATC : L04AB01

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

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'étanercept 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'étanercept 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'étanercept 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. Étanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

Efficacité et sécurité cliniques

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

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité de l'éтанercept 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'éтанercept 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 du Collège américain de rhumatologie (American College of Rheumatology, ACR).

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

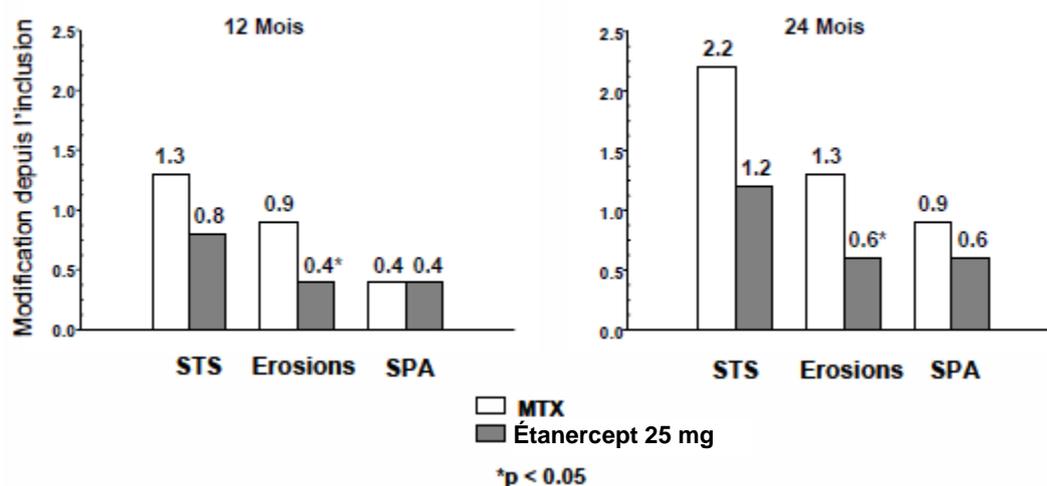
Environ 15 % des patients recevant l'éтанercept ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5 % des patients sous placebo. Parmi les patients recevant l'éтанercept, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont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

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

L'efficacité de l'éтанercept 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'éтанercept 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 l'éтанercept 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. À l'inclusion, les patients avaient un degré d'invalidité modéré, avec des scores moyens de HAQ de 1,4 à 1,5. Le traitement par l'éтанercept 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'éтанерcept a eu constamment moins d'effet sur les dommages structuraux que la dose de 25 mg. L'éтанерcept 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 éтанерcept 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 de l'éтанерcept 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 éтанерcept seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane 20 mg) ou éтанерcept 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 l'éтанерcept 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 l'éтанерcept associé au méthotrexate comparé à l'éтанерcept en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

Résultats d'efficacité clinique à 12 mois : comparaison d'éтанercept vs méthotrexate vs éтанercept associé au méthotrexate chez des patients ayant une PR d'ancienneté de 6 mois à 20 ans

Critère d'évaluation		Méthotrexate (n = 228)	Éтанercept (n = 223)	Éтанercept + 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
	Score à l'inclusion ^b	5,5	5,7	5,5
	Score à la semaine 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
	Rémission ^c	14 %	18 %	37 % †,ϕ
HAQ	Inclusion	1,7	1,7	1,8
	Semaine 52	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

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

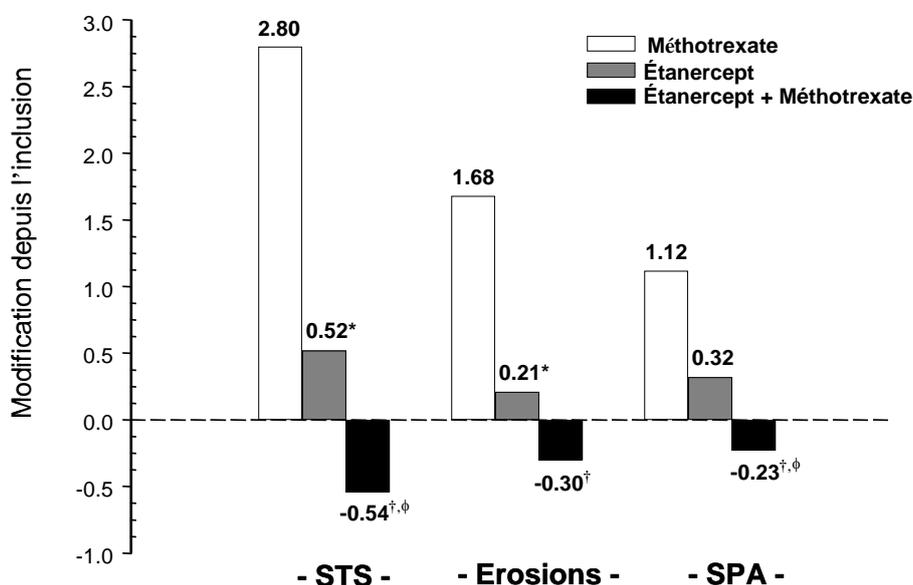
b : les valeurs du Score d'activité de la maladie (DAS) sont des moyennes.

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

L'évolution radiographique à 12 mois était significativement moins importante dans le groupe éтанercept 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).

Évolution radiographique : comparaison d'éтанercept vs méthotrexate vs éтанercept 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 de l'éтанercept vs méthotrexate, † = p < 0,05 pour les comparaisons de l'éтанercept + méthotrexate vs méthotrexate et ϕ = p < 0,05 pour les comparaisons de l'éтанercept + méthotrexate vs éтанercept.

Des avantages significatifs avec l'éтанercept associé au méthotrexate comparativement à l'éтанercept en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois. De même,

des avantages significatifs avec l'éтанercept 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 $\leq 0,5$) à 24 mois était plus élevé dans le groupe éتانercept associé au méthotrexate, comparativement à l'éتانercept seul et au méthotrexate seul (respectivement 62 %, 50 % et 36 % ; $p < 0,05$). La différence entre l'éتانercept seul et le 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 de l'éتانercept 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'éتانercept une fois par semaine et 153 patients ont reçu 25 mg d'éتانercept deux fois par semaine. Les profils d'efficacité et de tolérance des deux schémas posologiques de l'éتانercept ont été similaires à la 8^{ème} semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16^{ème} semaine, la non- infériorité entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée. Il a été démontré qu'une injection unique d'éتانercept 50 mg/mL était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/mL.

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique

L'efficacité de l'éتانercept 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'éتانercept (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. À 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.

Réponses des patients atteints de rhumatisme psoriasique dans l'essai contrôlé contre placebo

		Pourcentage de patient	
Réponse du rhumatisme psoriasique		Placebo n = 104	Étanercept ^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 : 25 mg étanercept SC deux fois par semaine

b : $p < 0,001$, étanercept vs. placebo

c : $p < 0,01$, étanercept vs. placebo

Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant reçu l'étanercept, les réponses cliniques étaient visibles dès la première évaluation (à 4 semaines) et se maintenaient pendant les 6 mois de traitement. L'étanercept 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 l'étanercept 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 $\leq 0,5$) à 12 mois était plus élevé dans le groupe étanercept comparativement au groupe placebo (respectivement 73 % vs 47 %, $p \leq 0,001$). L'effet de l'étanercept 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.

Évolution moyenne annualisée (ES) du score total de sharp depuis l'inclusion

Temps	Placebo (n = 104)	Étanercept (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 l'étanercept 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 de l'étanercept 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 de l'éтанercept 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'éтанercept 25 mg versus placebo. Un total de 401 patients a été inclus dont 203 étaient traités par l'éтанercept. 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'éтанercept (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 l'éтанercept a montré des améliorations significatives des réponses ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 dès la deuxième semaine après l'initiation du traitement.

Réponses des patients atteints de spondylarthrite ankylosante dans un essai contrôlé contre placebo

Réponse de la Spondylarthrite Ankylosante	Pourcentage de patients	
	Placebo n = 139	Éтанercept 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, éтанercept vs placebo

b : p = 0,002, éтанercept vs placebo

Parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant reçu l'éтанercept, 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 de l'éтанercept 50 mg (deux injections sous-cutanées de 25 mg) administré une fois par semaine versus éтанercept 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

Étude 1

L'efficacité de l'étanercept 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'étanercept 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'étanercept 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 l'étanercept 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 de l'étanercept 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*	Étanercept 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 l'étanercept et le placebo

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

Comparé au placebo, l'étanercept 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 l'étanercept, 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.

Étude 2

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

209 patients adultes atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme des patients répondant aux critères de classification de la Société internationale de spondylarthrite (ASAS) de la spondyloarthrite axiale (mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA), présentant des résultats positifs à l'IRM (inflammation active à l'IRM suggérant fortement une sacroiliite associée à une SpA) et/ou une CRP-hs positive (définie comme une protéine C réactive de haute sensibilité [CRP-hs] > 3 mg/l) et des symptômes actifs définis par un ASDAS-CRP supérieur ou égal à 2,1 lors de la visite de sélection, ont reçu 50 mg d' etanercept par semaine en ouvert ainsi qu'un traitement de fond par AINS à dose stable, à dose anti-inflammatoire optimale tolérée pendant 24 semaines durant la Période 1. Les patients devaient également présenter une réponse inadéquate ou une intolérance à deux AINS ou plus. À la semaine 24, 119 (57 %) patients ont atteint le stade de maladie inactive et sont entrés dans la phase d'arrêt de traitement de 40 semaines de la Période 2, au cours de laquelle les sujets ont arrêté le traitement par etanercept, tout en conservant l'AINS en traitement de fond. La principale mesure de l'efficacité était la survenue d'une poussée (définie par un ASDAS-vitesse de sédimentation (VS) supérieur ou égal à 2,1) dans les 40 semaines suivant l'arrêt d'etanercept. Les patients qui ont eu des poussées ont été retraités avec etanercept à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines (Période 3).

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

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

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

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

Patients adultes atteints de psoriasis en plaques

L'utilisation de l'etanercept 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 de l'etanercept 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 l'etanercept aux autres traitements systémiques. À la place,

L'efficacité et la tolérance de l'étanercept 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'étanercept (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 \geq 10 au moment du screening. L'étanercept 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'étanercept décrites ci-dessus. Après 12 semaines de traitement, les patients du groupe placebo ont commencé le traitement en aveugle par l'étanercept (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'étanercept, ou du placebo, deux fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 25 mg d'étanercept 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'étanercept ou du placebo une fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 50 mg d'étanercept une fois par semaine en ouvert pendant 12 semaines supplémentaires.

Dans l'étude 1, le groupe traité par l'étanercept 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 %) ($p < 0,0001$). À 24 semaines, 56 % des patients dans le groupe traité par l'étanercept 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.

Réponses des patients atteints de psoriasis dans les études 2, 3 et 4

Réponse (%)	----- Étude 2-----					----- Étude 3-----			----- Étude 4-----		
	Placebo n = 166 sem 12	-----Étanercept-----				Placebo n = 193 sem 12	----Étanercept---		Placebo n = 46 sem 12	---Étanercept---	
		25 mg 2 fois/sem n = 162 sem 12	50 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		25 mg 2 fois/sem n = 196 sem 12	50 mg 2 fois/sem n = 196 sem 12		50 mg 1 fois/sem n = 96 sem 12	50 mg 1 fois/sem n = 90 sem 24 ^a
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 l'étanercept 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 l'étanercept, 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 l'étanercept 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'étanercept 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 l'étanercept 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 l'étanercept a été administré sans interruption, les réponses cliniques étaient maintenues et la sécurité d'emploi 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 l'étanercept

Des anticorps contre l'étanercept ont été détectés dans le sérum de patients traités par étanercept. 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.

Population pédiatrique

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique

La tolérance et l'efficacité de l'étanercept 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'étanercept 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 étanercept, 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 $\geq 30\%$ d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation $\geq 30\%$ d'au plus 1 des 6 critères, incluant le nombre d'articulations atteintes, la limitation des mouvements, les évaluations globales par le médecin et par le patient/parent, le handicap fonctionnel et la vitesse de sédimentation (vs). La rechute clinique était définie comme une aggravation $\geq 30\%$ de 3 des 6 critères et une amélioration $\geq 30\%$ d'au plus 1 des 6 critères ainsi qu'un minimum de 2 articulations atteintes.

Dans la première phase de l'étude, 51 des 69 patients (74%) ont bénéficié d'une réponse clinique et ont été inclus dans la deuxième phase de l'étude. Dans la deuxième phase de l'étude, 6 des 25 patients (24%) maintenus sous étanercept ont eu une rechute clinique en comparaison à 20 sur 26 patients (77%) sous placebo ($p = 0,007$). À partir du début de la deuxième phase de l'étude, la médiane du délai de rechute clinique a été supérieure ou égale à 116 jours pour les patients ayant reçu l'étanercept 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 étanercept 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 l'étanercept 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 l'étanercept ($n = 103$), de l'étanercept 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 étanercept comparé au méthotrexate seul (3,8 contre 2 %), et les infections associées à l'utilisation d'étanercept ont été de nature plus sévère.

Dans une autre étude en ouvert à un bras, 60 patients atteints d'une oligoarthritis 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 l'étanercept 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 l'étanercept chez les patients non répondeurs dans un délai de 3 mois après l'initiation du traitement par l'étanercept. En outre, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets d'un arrêt ou d'une diminution de la dose recommandée d'étanercept après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Enfants atteints de psoriasis en plaques

L'efficacité de l'étanercept 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 $\geq 10\%$, 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 l'étanercept 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) soit le placebo une fois par semaine pendant 12 semaines. À 12 semaines, davantage de patients étaient répondeurs (exemple : PASI 75) dans le groupe étanercept comparativement au groupe placebo.

Résultats à 12 semaines chez les enfants atteints de psoriasis en plaques

	Étanercept 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-Évaluation 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 l'étanercept 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 étanercept. En traitement continu, les réponses étaient maintenues jusqu'à 48 semaines.

La sécurité et l'efficacité à long terme de l'étanercept 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 l'étanercept 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'étanercept ont été déterminées par la méthode de dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA), qui détecte les produits de dégradation réagissant au dosage ELISA ainsi que la molécule mère.

Absorption

L'étanercept 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'éтанercept, la concentration sérique maximale moyenne observée chez les volontaires sains était de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/mL}$, l'aire sous la courbe étant de $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une C_{max} de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une aire sous la courbe partielle (ASC) de 297 mgh/l vs 316 mgh/l pour la dose de 50 mg d'éтанercept une fois par semaine ($n = 21$) vs 25 mg d'éтанercept 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'éтанercept était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/mL.

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

Distribution

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

Élimination

L'éтанercept 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 de l'éтанercept 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'éтанercept radiomarqué à des patients et à des volontaires sains, aucune augmentation des concentrations d'éтанercept 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'éтанercept 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'étanercept 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 de l'étanercept dans l'arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire, 69 patients (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,4 mg d'étanercept/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 de l'étanercept 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, l'étanercept 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 l'étanercept à cause du développement d'anticorps neutralisants chez les rongeurs.

L'étanercept 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 de l'étanercept 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

Acide citrique anhydre
Citrates de sodium dihydraté
Chlorure de sodium
Saccharose
Chlorhydrate de L-lysine
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Conserver les seringues préremplies et les stylos préremplis 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'Erelzi atteigne la température ambiante. Ne pas chauffer d'une quelconque façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Erelzi 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. Erelzi doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 4 semaines suivant le retrait du réfrigérateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Erelzi 25 mg solution injectable en seringue préremplie

Seringue en verre transparent (verre de type I) avec une aiguille en acier inoxydable de 27 G x 1,27 mm, avec dispositif de protection d'aiguille et collerette, capuchon d'aiguille en caoutchouc et un piston en plastique, contenant 0,5 mL ou 1,0 mL de solution.

Chaque coffret contient 1, 2 ou 4 seringues préremplies.

Les conditionnements multiples contiennent 12 (3 boîtes de 4) seringues préremplies de 25 mg ou 50 mg, ou 8 (2 boîtes de 4) ou 24 (6 boîtes de 4) seringues préremplies de 25 mg d'Erelzi.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Erelzi 50 mg solution injectable en stylo prérempli

Erelzi est fourni dans une stylo prérempli à usage unique assemblée dans un stylo de forme triangulaire comportant une fenêtre transparente et une étiquette. La seringue se trouvant à l'intérieur

du stylo est une seringue transparente en verre transparent (verre de type I) avec une aiguille en acier inoxydable de 27 G x 1,27 mm et un capuchon d'aiguille interne en caoutchouc, contenant 1,0 mL de solution.

Chaque coffret contient 1, 2 ou 4 stylos préremplis.
Les conditionnements multiples contiennent 12 (3 boîtes de 4) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation de la seringue préremplie d'Erelzi

Avant l'injection, la seringue préremplie à usage unique d'Erelzi doit atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 minutes). Le capuchon d'aiguille ne doit pas être retiré pendant que la seringue atteint la température ambiante. La solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, 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 l'utilisation de la seringue préremplie d'Erelzi ».

Instructions pour l'utilisation et la manipulation du stylo prérempli d'Erelzi

Avant l'injection, les stylos préremplis à usage unique d'Erelzi doivent atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 minutes). Le capuchon d'aiguille ne doit pas être retiré pendant que le stylo atteint la température ambiante. En regardant par la fenêtre de visualisation, la solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à 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 l'utilisation du stylo prérempli d'Erelzi ».

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

Erelzi 25 mg solution injectable en seringue préremplie

EU/1/17/1195/001
EU/1/17/1195/002
EU/1/17/1195/003
EU/1/17/1195/004
EU/1/17/1195/013
EU/1/17/1195/014

Erelzi 50 mg solution injectable en seringue préremplie

EU/1/17/1195/005
EU/1/17/1195/006

EU/1/17/1195/007
EU/1/17/1195/008

Erelzi 50 mg solution injectable en stylo prérempli

EU/1/17/1195/009
EU/1/17/1195/010
EU/1/17/1195/011
EU/1/17/1195/012

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT
DEL'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23 juin 2017
Date du dernier renouvellement :

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. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE
ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestrasse 10
A-6336 Langkampfen
AUTRICHE

Novartis Singapore Pharmaceutical
Manufacturing Pte. Ltd.
BioProduction Operations
8 Tuas Bay Lane
Singapour 636986

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestrasse 10
A-6336 Langkampfen
AUTRICHE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

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

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant l'utilisation de l'étanercept dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducationnel, y compris les moyens de communication, les modalités de diffusion et tout autre aspect du programme.

Le programme éducationnel vise à réduire le risque d'infections graves et d'insuffisance cardiaque congestive et à assurer la traçabilité du produit étanercept.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, dans chaque État membre où l'étanercept est commercialisé, tous les professionnels de santé qui sont censés prescrire l'étanercept et tous les patients qui sont censés l'utiliser aient accès au matériel éducationnel suivant ou le reçoivent :

- Carte Patient
 - Des Cartes Patient sont fournies aux médecins prescripteurs d'étanercept pour être remises aux patients recevant de l'étanercept. Cette carte fournit aux patients les informations de sécurité importantes suivantes :
 - Le traitement par étanercept peut augmenter le risque d'infection et d'insuffisance cardiaque congestive chez les adultes
 - Les signes ou symptômes relatifs à ces problèmes de sécurité et le moment auquel l'avis d'un professionnel de santé doit être demandé
 - Les instructions relatives à l'enregistrement du nom de marque et du numéro de lot du médicament afin d'en assurer la traçabilité
 - Les coordonnées du prescripteur de l'étanercept

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE – 25 MG SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erelzi 25 mg solution injectable en seringue préremplie
etanercept (etanercept)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 25 mg d'éтанercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants sont :
acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose, chlorhydrate de L-lysine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie

2 seringues préremplies

4 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
A usage unique.
Voie sous-cutanée.

« Insérer le QR code » + www.erylzi.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/17/1195/001 1 seringue préremplie
EU/1/17/1195/002 2 seringues préremplies
EU/1/17/1195/003 4 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erelzi 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (CATÉGORIE BLEUE INCLUSE) – 25 MG SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erelzi 25 mg solution injectable en seringue préremplie
etanercept (etanercept)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 25 mg d'éтанercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants sont :
acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose, chlorhydrate de L-lysine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 8 (2 boîtes de 4) seringues préremplies.
Conditionnement multiple : 12 (3 boîtes de 4) seringues préremplies.
Conditionnement multiple : 24 (6 boîtes de 4) seringues préremplies.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
A usage unique.
Voie sous-cutanée.

« Insérer le QR code » + www.erylzi.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Conserver les seringues préremplies 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/17/1195/013 8 seringues préremplies
EU/1/17/1195/004 12 seringues préremplies
EU/1/17/1195/014 24 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erelzi 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS CATÉGORIE BLEUE) – 25 MG SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erelzi 25 mg solution injectable en seringue préremplie
etanercept (etanercept)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 25 mg d'éтанercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants sont :
acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose, chlorhydrate de L-lysine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

4 seringues préremplies. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
A usage unique.
Voie sous-cutanée.

« Insérer le QR code » + www.erylzi.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Conserver les seringues préremplies 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/17/1195/013 8 seringues préremplies
EU/1/17/1195/004 12 seringues préremplies
EU/1/17/1195/014 24 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erelzi 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

ÉTIQUETAGE DU BLISTER – 25 MG SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erelzi 25 mg injection

etanercept

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

SC
25 mg/0,5 mL

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETAGE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE – 25 MG SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Erelzi 25 mg injection
etanercept (etanercept)
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE – 50 MG SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erelzi 50 mg solution injectable en seringue préremplie
etanercept (etanercept)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 50 mg d'éтанercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants sont :
acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose, chlorhydrate de L-lysine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie

2 seringues préremplies

4 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

A usage unique.

Voie sous-cutanée.

« Insérer le QR code » + www.erylzi.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/17/1195/005 1 seringue préremplie
EU/1/17/1195/006 2 seringues préremplies
EU/1/17/1195/007 4 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (CATÉGORIE BLEUE INCLUSE) – 50 MG SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erelzi 50 mg solution injectable en seringue préremplie
etanercept (etanercept)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 50 mg d'éтанercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants sont :
acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose, chlorhydrate de L-lysine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 12 (3 boîtes de 4) seringues préremplies.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
A usage unique.
Voie sous-cutanée.

« Insérer le QR code » + www.eralzi.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Conserver les seringues préremplies 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/17/1195/008 12 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS CATÉGORIE BLEUE) – 50 MG SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erelzi 50 mg solution injectable en seringue préremplie
etanercept (etanercept)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 50 mg d'éтанercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants sont :
acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose, chlorhydrate de L-lysine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

4 seringues préremplies. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
A usage unique.
Voie sous-cutanée.

« Insérer le QR code » + www.erylzi.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Conserver les seringues préremplies 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/17/1195/008 12 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

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

ÉTIQUETAGE DU BLISTER – 50 MG SERINGUE PRÉEMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erelzi 50 mg injection
etanercept

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

SC
50 mg/1,0 mL

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETAGE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE – 50 MG SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Erelzi 50 mg injection
etanercept (etanercept)
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE – 50 MG STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erelzi 50 mg solution injectable en stylo prérempli
etanercept (etanercept)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 50 mg d'éтанercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants sont :
acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose, chlorhydrate de L-lysine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 stylo prérempli (SensoReady)

2 stylos préremplis (SensoReady)

4 stylos préremplis (SensoReady)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
A usage unique.
Voie sous-cutanée.

« Insérer le QR code » + www.ernelzi.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Conserver les stylos préremplis 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/17/1195/009 1 stylo prérempli

EU/1/17/1195/010 2 stylos préremplis

EU/1/17/1195/011 4 stylos préremplis

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (CATÉGORIE BLEUE INCLUSE) – 50 MG STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erelzi 50 mg solution injectable en stylo prérempli
etanercept (etanercept)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 50 mg d'éтанercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants sont :
acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose, chlorhydrate de L-lysine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 12 (3 boîtes de 4) stylos préremplis (SensReady)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
A usage unique.
Voie sous-cutanée.

« Insérer le QR code » + www.erylzi.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Conserver les stylos préremplis 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/17/1195/012 12 stylos préremplis

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS CATÉGORIE BLEUE) – 50 MG STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erelzi 50 mg solution injectable en stylo prérempli
etanercept (etanercept)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 50 mg d'éтанercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants sont :
acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose, chlorhydrate de L-lysine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

4 stylos préremplis (SensoReady). Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
A usage unique.
Voie sous-cutanée.

« Insérer le QR code » + www.arelzi.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Conserver les stylos préremplis 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/17/1195/012 12 stylos préremplis

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETAGE DU STYLO PRÉREMPLI – 50 MG STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Erelzi 50 mg injection
etanercept (etanercept)
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 mg/1,0 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Erelzi 25 mg solution injectable en seringue préremplie

Erelzi 50 mg solution injectable en seringue préremplie etanercept

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous donnera aussi une Carte Patient qui comporte des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Erelzi.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit ou 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 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 ?

1. Qu'est-ce qu'Erelzi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Erelzi
3. Comment utiliser Erelzi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Erelzi
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions pour l'utilisation de la seringue préremplie d'Erelzi

1. Qu'est-ce qu'Erelzi et dans quels cas est-il utilisé

Erelzi est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine qui provoque une inflammation. Erelzi agit en réduisant l'inflammation associée à certaines maladies.

Chez les adultes (âgés de 18 ans et plus), Erelzi 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**, Erelzi 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, Erelzi 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, Erelzi peut améliorer votre capacité à réaliser des activités quotidiennes normales. Chez les patients ayant des **articulations gonflées ou douloureuses de façon multiple et symétrique** (p. ex., mains, poignets et pieds), Erelzi peut ralentir la destruction structurale de ces articulations causée par la maladie.

Erelzi 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 oligoarthritis extensive chez les patients à partir de l'âge de 2 ans pesant 62,5 kg ou plus.
 - Arthrite psoriasique chez les patients à partir de l'âge de 12 ans et pesant 62,5 kg ou plus.
- Pour l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de l'âge de 12 ans et pesant 62,5 kg ou plus 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 et pesant 62,5 kg ou plus 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 Erelzi

N'utilisez jamais Erelzi

- si vous ou l'enfant dont vous avez la charge êtes **allergique à l'étanercept** ou à l'un des autres **composants contenus dans Erelzi** (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 une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Erelzi, 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 Erelzi.

- **Réactions allergiques** : Si vous ou l'enfant présentez des réactions allergiques telles qu'une gêne respiratoire, une respiration sifflante, des étourdissements ou une éruption cutanée, arrêtez l'administration d'Erelzi, et contactez immédiatement votre médecin.
- **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 Erelzi.
- **Infections/diabète** : Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'infections récidivantes ou si vous ou l'enfant êtes atteints d'un diabète ou d'autres maladies augmentant le risque d'infection.
- **Infections/surveillance** : Veuillez informer votre médecin de tout voyage récent en dehors de l'Europe. Si vous ou l'enfant développez des symptômes d'infection tels qu'une fièvre, des frissons ou une toux, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Votre médecin 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 Erelzi.
- **Tuberculose** : Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Erelzi, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter Erelzi. Ceci comprend un entretien médical approfondi, une radio des poumons et un test tuberculinique. La réalisation de ces tests devra être reportée sur la Carte Patient. Il est très important de dire à votre médecin si vous ou l'enfant avez déjà contracté la tuberculose ou avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (tels que toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre 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 Erelzi. Le traitement par Erelzi 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 Erelzi.

- **Hépatite C** : Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une hépatite C. Votre médecin peut souhaiter surveiller le traitement par Erelzi 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, 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'Erelzi.
- **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 Erelzi est un traitement approprié.
- **Insuffisance cardiaque congestive** : Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, car Erelzi nécessite alors d'être utilisé avec précaution.
- **Cancer** : Avant d'utiliser Erelzi, 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 Erelzi peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer. Certains enfants ou adolescents qui ont reçu Erelzi ou d'autres médicaments qui agissent de la même manière qu'Erelzi ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui parfois ont entraîné le décès. Certains patients recevant Erelzi 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 exposé à la varicelle lors de l'utilisation d'Erelzi. Votre médecin décidera si un traitement préventif de la varicelle est approprié.
- **Abus d'alcool** : Erelzi 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** : Erelzi 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 anti-diabétique pendant le traitement par Erelzi.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Erelzi n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents pesant moins de 62,5 kg.

- **Vaccinations** : Dans la mesure du possible, les enfants doivent avoir leurs vaccinations à jour avant d'être traités par Erelzi. Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Erelzi. Veuillez consulter votre médecin avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner l'enfant.

Erelzi ne doit normalement pas être utilisé chez les enfants atteints d'une polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 62,5 kg, ou chez les enfants atteints d'une arthrite liée à l'enthésite ou d'une arthrite psoriasique âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 62,5 kg, ou chez les enfants atteints d'un psoriasis âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 62,5 kg.

Autres médicaments et Erelzi

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 Erelzi avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept.

Grossesse et allaitement

Erelzi doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Vous devez consulter votre médecin si vous débutez une grossesse, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

En cas d'exposition à Erelzi 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 de l'éta nercept pendant la grossesse, en comparaison avec les mères qui n'avaient pas reçu d'éta nercept ou d'autres médicaments similaires (anti-TNF), mais aucun type particulier de malformations congénitales n'a été signalé. Une autre étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales lorsque la mère avait reçu de l'éta nercept pendant la grossesse. Votre médecin vous aidera à déterminer si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques éventuels pour votre bébé. Avant l'administration de tout vaccin au bébé, informez le médecin et les autres professionnels de santé qui prennent en charge le bébé du traitement par Erelzi reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Erelzi ne devraient pas allaiter, car Erelzi passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation d'Erelzi ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Erelzi contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 25 mg ou 50 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Erelzi ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

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

Erelzi est disponible en dosages de 25 mg et de 50 mg.

Utilisation chez 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'Erelzi.

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 utiliser Erelzi et si une reprise du traitement est nécessaire selon votre réponse au traitement. Si Erelzi 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'étanercept. Les patients pédiatriques pesant 62,5 kg ou plus pourront recevoir la dose de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine au moyen de la seringue préremplie ou du stylo prérempli à dose fixe.

D'autres formulations de l'étanercept proposant des dosages adaptés aux enfants sont disponibles.

Chez les patients atteints de polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive à partir de l'âge de 2 ans et pesant 62,5 kg ou plus, ou chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite ou d'arthrite psoriasique à partir de l'âge de 12 ans et pesant 62,5 kg ou plus, la dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine.

Chez les patients atteints de psoriasis à partir de 6 ans et pesant 62,5 kg ou plus, la dose habituelle est de 50 mg et doit être donnée une fois par semaine. Si Erelzi n'a pas d'effet sur l'état de l'enfant après 12 semaines, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament.

Le médecin vous donnera des instructions détaillées pour la préparation et la mesure de la bonne dose.

Mode et voie d'administration

Erelzi est administré par une injection sous la peau (par injection sous-cutanée).

Erelzi peut être pris avec ou sans aliments et boissons.

Des instructions détaillées sur comment injecter Erelzi sont fournies en rubrique 7, « Instructions pour l'utilisation de la seringue préremplie d'Erelzi ».

Ne pas mélanger la solution d'Erelzi 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 Erelzi doit être administré.

Si vous avez utilisé plus d'Erelzi que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Erelzi 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 Erelzi

Si vous oubliez une dose, vous devez l'injecter dès que vous vous en rappelez, 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 le/aux jour(s) habituel(s). Si vous ne vous en

rappeler pas jusqu'au jour où la dose suivante doit être injectée, ne prenez pas de une dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Erelzi

Vos symptômes peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Si l'un des effets indésirables suivants survient, ne pas poursuivre l'administration d'Erelzi. **Veillez en parler à votre médecin immédiatement, ou aller au service des urgences de votre hôpital le plus proche.**

- Troubles de la déglutition ou de la respiration
- Gonflement du visage, de la gorge, des mains ou des pieds
- Sentiment de nervosité ou d'anxiété, sensations pulsatiles ou élancements, rougeur soudaine de la peau et/ou sensation de chaleur
- Éruption cutanée sévère, 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 Erelzi, 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) tels 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 cutanée 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 immédiatement votre médecin, ou vous rendre au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Erelzi figurent ci-dessous et sont énumérés 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). Elles sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement ; certains patients ont présenté une réaction au site d'injection le plus récent ; et des maux de tête.
- **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
Réactions allergiques ; fièvre ; éruption cutanée ; 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) ; aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive ; baisse du nombre de globules rouges, de globules blancs, de neutrophiles (= un type de globule blanc) ; baisse du nombre de plaquettes sanguines ; cancer de la peau (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angioedème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation) ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes ; valeurs élevées lors des tests sanguins hépatiques (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, des résultats élevés lors des tests sanguins hépatiques sont apparus fréquemment) ; crampes et douleurs abdominales, diarrhée, perte de poids ou sang dans les selles (signes de problèmes intestinaux).
- **Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)
Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé important de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; mélanome (un type de cancer de la peau) ; baisse de l'ensemble des globules rouges, globules blancs et plaquettes ; troubles du système nerveux (avec une faiblesse musculaire sévère et des signes et symptômes similaires à ceux de la sclérose en plaques ou d'une inflammation des nerfs des yeux ou de la moelle épinière) ; tuberculose ; nouvelle apparition d'une insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure des éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; éruption cutanée qui peut conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; réactions lichénoïdes (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses) ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune ; chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence est « peu fréquent ») ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose) ; inflammation ou lésion des poumons (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence d'inflammation ou lésion des poumons est peu fréquente).
- **Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)
Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles.
- **Fréquence indéterminée** (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)
Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ; sarcome de Kaposi, un cancer

rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau ; activation excessive de globules blancs associée à une inflammation (syndrome d'activation macrophagique) ; réapparition d'une hépatite B (une infection du foie), aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (inflammation et faiblesse musculaires associées à une éruption cutanée).

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables et leurs fréquences observées chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux décrits ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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 Erelzi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette de la seringue préremplie 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 préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après avoir pris une seringue du réfrigérateur, **attendez environ 15 à 30 minutes afin que la solution d'Erelzi atteigne la température ambiante.** Ne pas chauffer d'une quelconque façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Erelzi 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. Erelzi 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 Erelzi est retiré du réfrigérateur et à quelle date Erelzi doit être jeté (au maximum 4 semaines après le retrait du réfrigérateur).

Examinez la solution contenue dans la seringue. Elle doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, et peut contenir des petites particules de protéines translucides ou blanches. Cet aspect est normal pour Erelzi. N'utilisez pas la solution si elle est de couleur anormale, trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes. Si l'aspect de la solution vous préoccupe, contactez votre pharmacien pour obtenir de l'aide.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Erelzi

La substance active est l'étanercept.

Chaque seringue préremplie contient 25 mg d'étanercept ou 50 mg d'étanercept.

Les autres composants sont : acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose, chlorhydrate de L-lysine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Erelzi et contenu de l'emballage extérieur

Erelzi est fourni sous forme de seringue préremplie contenant une solution injectable limpide ou légèrement opalescente, incolore à jaune pâle (solution pour injection). Chaque coffret contient 1, 2 ou 4 seringues préremplies avec dispositif de protection d'aiguille ; les conditionnements multiples contiennent 12 (3 boîtes de 4) seringues préremplies de 25 mg ou 50 mg avec dispositif de protection d'aiguille, ou 8 (2 boîtes de 4) ou 24 (6 boîtes de 4) seringues préremplies de 25 mg avec dispositif de protection d'aiguille. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

Fabricant

Sandoz GmbH Schafteuau
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Autriche

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

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Malte

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Irlande

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 892 006

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

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>.

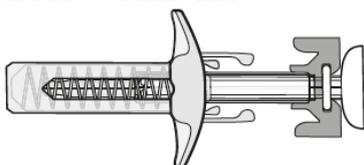
7. Instructions pour l'utilisation de la seringue préremplie d'Erelzi

Veillez lire ENTIÈREMENT ces instructions avant de procéder à l'injection. Ces informations sont également disponibles sur le site www.erelzi.eu et en scannant le code ci-dessous.

« Insérer le QR code » + www.erelzi.eu

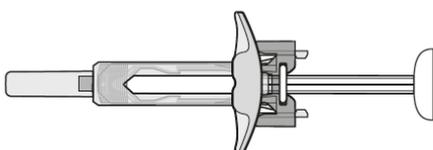
N'essayez surtout pas de faire l'injection vous-même avant d'avoir été formé(e) à le faire par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien. La boîte contient une ou plusieurs seringues préremplies d'Erelzi, conditionnées individuellement sous plaquettes en plastique .

NE PAS UTILISER



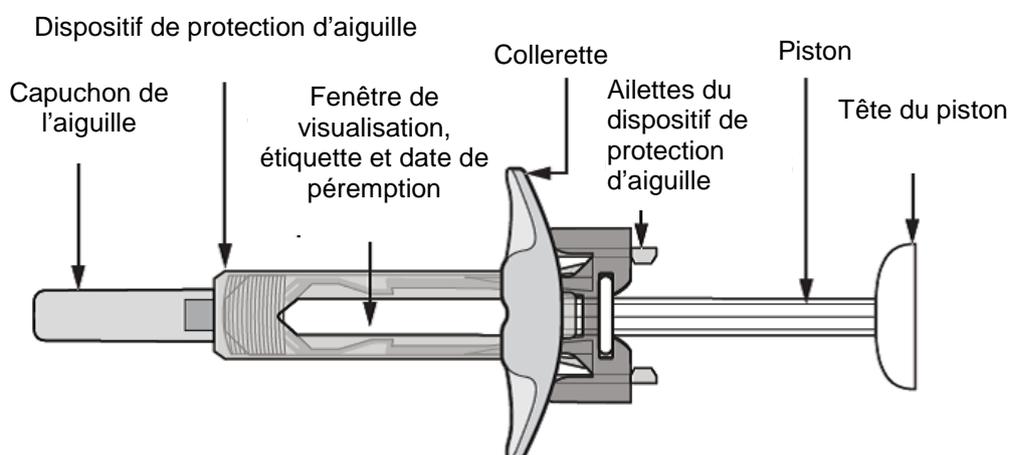
Dans cette configuration, le dispositif de protection d'aiguille est **ACTIVÉ** – **NE PAS UTILISER** la seringue préremplie

PRÊT À L'EMPLOI



Dans cette configuration, le dispositif de protection d'aiguille n'est **PAS ACTIVÉ** et la seringue préremplie est prête à l'emploi

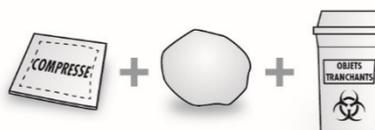
Votre seringue préremplie d'Erelzi avec dispositif de protection d'aiguille et collerette complémentaire



Une fois que le médicament a été injecté, le dispositif de protection d'aiguille est activé pour recouvrir l'aiguille. Ceci est conçu pour protéger des blessures par piqûres d'aiguille accidentelles : les professionnels de santé, les patients s'injectant eux-mêmes des médicaments prescrits par un médecin et les personnes aidant les patients à faire leur injection.

Matériel supplémentaire nécessaire pour réaliser votre injection :

- Compresse imbibée d'alcool
- Coton ou compresse
- Collecteur pour objets tranchants



Informations de sécurité importantes

Attention: conservez la seringue hors de la vue et de la portée des enfants.

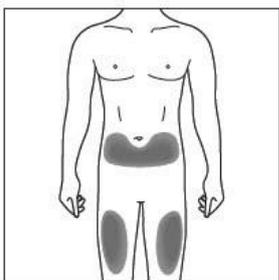
1. N'ouvrez pas l'emballage extérieur avant d'être prêt(e) à utiliser ce médicament.
2. N'utilisez pas ce médicament si le dispositif d'inviolabilité de la plaquette est endommagé, car son utilisation pourrait présenter des risques.
3. N'agitez pas la seringue.
4. Ne laissez jamais la seringue dans un endroit où d'autres personnes pourraient y toucher.

5. La seringue préremplie est munie d'un dispositif de protection d'aiguille qui s'activera en recouvrant l'aiguille une fois l'injection terminée. Le dispositif de protection d'aiguille aidera les personnes manipulant la seringue préremplie à éviter de se blesser en se piquant avec l'aiguille.
1. Veillez à ne pas toucher les ailettes du dispositif de protection d'aiguille avant utilisation. En les touchant, vous pourriez activer le dispositif de protection d'aiguille prématurément.
6. Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à procéder à l'injection.
7. La seringue ne peut pas être réutilisée. Jetez la seringue usagée dans un collecteur pour objets tranchants immédiatement après l'injection.

Conservation de la seringue préremplie d'Erelzi

1. Conservez ce médicament rangé dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Conservez au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. **NE PAS CONGELER.**
2. N'oubliez pas de sortir la plaquette du réfrigérateur et de l'amener à température ambiante avant de la préparer pour l'injection (15-30 minutes).
3. N'utilisez pas la seringue après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur ou l'étiquette de la seringue après « EXP ». Si la date de péremption est dépassée, rapportez la boîte complète à la pharmacie.

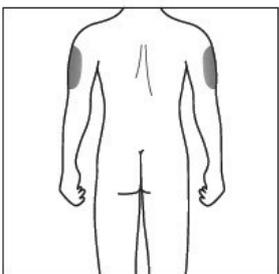
Le site d'injection



Le site d'injection est la partie du corps où vous allez utiliser la seringue préremplie.

- Le site recommandé est le dessus de vos cuisses. Vous pouvez également faire l'injection au niveau du ventre, **sauf** dans un cercle de 5 centimètres autour du nombril.
- Choisissez un site différent à chaque injection.
- Ne faites pas d'injection aux endroits où la peau est sensible, présente des hématomes, est rouge, présente une desquamation (peaux mortes) ou est dure. Évitez les endroits présentant des cicatrices ou des vergetures.

Si vous avez un psoriasis, vous ne devez PAS injecter le produit directement dans une zone de peau, plaque ou lésion, enflée, épaissie, rouge ou desquamée (« lésions cutanées psoriasiques »). Si l'injection est réalisée par un personnel soignant, la partie supérieure externe du bras peut également être utilisée.

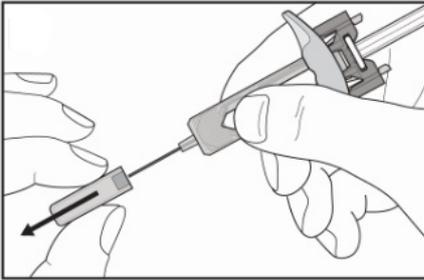


Préparation de la seringue préremplie d'Erelzi

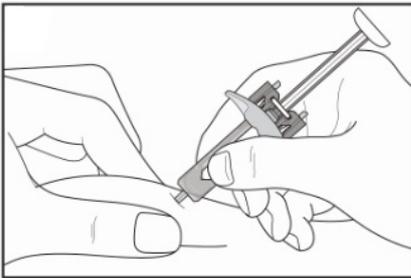
1. Sortez la plaquette du réfrigérateur et laissez-la **fermée** pendant environ 15 à 30 minutes afin de l'amener à température ambiante.
2. Lorsque vous êtes prêt(e) à utiliser la seringue, ouvrez la plaquette et lavez-vous soigneusement les mains au savon et à l'eau.
3. Nettoyez le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool.
4. Sortez la seringue de la plaquette.
5. Inspectez la seringue. Le liquide doit être limpide ou légèrement opalescent, incolore à légèrement jaunâtre et peut contenir des petites particules de protéines blanches ou presque translucides. Cet aspect est normal pour Erelzi. Ne pas utiliser si le liquide présente un aspect trouble, une coloration anormale ou contient des gros morceaux, des flocons ou des particules

colorées. Ne pas utiliser si la seringue est cassée ou si le dispositif de protection d'aiguille est activé. Dans tous ces cas, rapportez la boîte complète à la pharmacie.

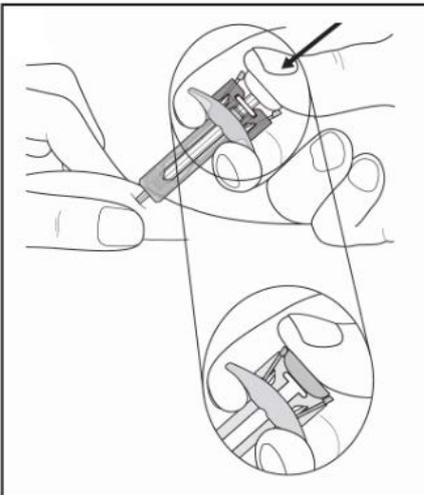
Comment utiliser la seringue préremplie d'Erelzi



Retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon de l'aiguille. Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Ceci est normal.

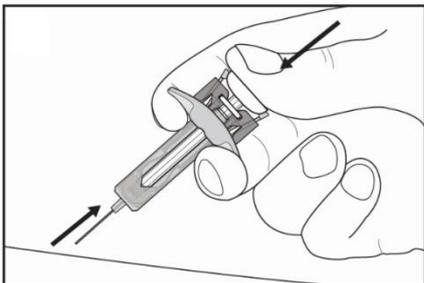


Pincez légèrement la peau au site d'injection et insérez l'aiguille comme indiqué. Enfoncez complètement l'aiguille afin de vous assurer de pouvoir administrer la totalité du médicament.

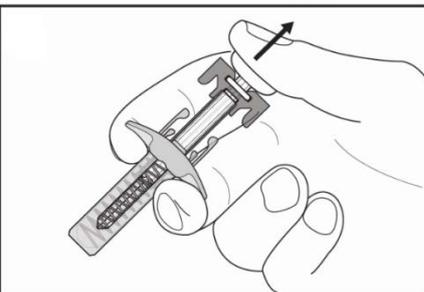


Tenez la collerette de la seringue entre vos doigts comme indiqué. Poussez **lentement** le piston **aussi loin que possible** jusqu'à ce que la tête du piston soit complètement entre les ailettes du dispositif de protection d'aiguille.

En gardant le piston enfoncé, maintenez la seringue en place pendant 5 secondes.



Toujours en maintenant le piston enfoncé, retirez délicatement l'aiguille du site d'injection en tirant bien droit.



Relâchez lentement le piston et laissez le dispositif de protection d'aiguille recouvrir automatiquement l'aiguille exposée.

Il peut y avoir un peu de sang au niveau du site d'injection. Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec un morceau de coton ou de compresse pendant 10 secondes. Ne frottez pas votre peau au niveau du site d'injection. Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

Instructions relatives à l'élimination des déchets



Jetez la seringue usagée dans un collecteur pour objets tranchants (récipient refermable et résistant à la perforation). Pour votre sécurité et votre santé, ainsi que pour celles des autres, les aiguilles et les seringues usagées **ne doivent jamais** être réutilisées.

Si vous avez des questions, veuillez les poser à un médecin, un membre du personnel infirmier ou un pharmacien connaissant bien Erelzi.

Notice : Information de l'utilisateur

Erelzi 50 mg solution injectable en stylo prérempli etanercept

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous donnera aussi une Carte Patient qui comporte des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître, avant et pendant votre traitement par Erelzi.
- 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 ?

1. Qu'est-ce qu'Erelzi et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Erelzi ?
3. Comment utiliser Erelzi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Erelzi
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions pour l'utilisation du stylo prérempli d'Erelzi

1. Qu'est-ce qu'Erelzi et dans quels cas est-il utilisé ?

Erelzi est un médicament fabriqué à partir de deux protéines humaines. Il bloque l'activité d'une autre protéine humaine qui provoque une inflammation. Erelzi agit en réduisant l'inflammation associée à certaines maladies.

Chez les adultes (âgés de 18 ans et plus), Erelzi 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** ; du **psoriasis** modéré à sévère.

Dans chacun de ces cas, Erelzi est utilisé habituellement quand les autres traitements communément utilisés n'ont pas fait suffisamment d'effet ou ne vous conviennent pas.

Pour la **polyarthrite rhumatoïde**, Erelzi 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, Erelzi 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, Erelzi 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), Erelzi peut ralentir la destruction structurale de ces articulations causée par la maladie.

Erelzi 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 pesant 62,5 kg ou plus.
 - Arthrite psoriasique chez les patients à partir de l'âge de 12 ans pesant 62,5 kg ou plus.
- Pour l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de l'âge de 12 ans pesant 62,5 kg ou plus 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 pesant 62,5 kg ou plus 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 Erelzi ?

N'utilisez jamais Erelzi

- si vous ou l'enfant dont vous avez la charge êtes **allergiques à l'étanercept** ou à l'un des autres **composants contenus dans Erelzi** (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'Erelzi, 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 Erelzi.

- **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'Erelzi, 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 Erelzi. 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 tels 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 Erelzi.
- **Tuberculose** : Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Erelzi, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter Erelzi. Ceci comprend un entretien médical approfondi, une radio des poumons et un test tuberculique. La réalisation de ces tests devra être reportée sur la Carte Patient. Il est très important de dire à votre médecin si vous ou l'enfant avez déjà contracté la tuberculose ou avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (tels que toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre 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 Erelzi. Le traitement par Erelzi 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 Erelzi.

- **Hépatite C** : Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une hépatite C. Votre médecin peut souhaiter surveiller le traitement par Erelzi 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'Erelzi.
- **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 Erelzi est un traitement approprié.
- **Insuffisance cardiaque congestive** : Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, car Erelzi nécessite alors d'être utilisé avec précaution.
- **Cancer** : Avant d'utiliser Erelzi, 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 Erelzi peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer.
Certains enfants ou adolescents qui ont reçu Erelzi ou d'autres médicaments qui agissent de la même manière qu'Erelzi ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui parfois ont entraîné le décès.
Certains patients recevant Erelzi 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'Erelzi. Votre médecin décidera si un traitement préventif de la varicelle est approprié.
- **Abus d'alcool** : Erelzi 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** : Erelzi 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 antidiabétiques** : 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 l'utilisation d'Erelzi.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Erelzi n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents pesant moins de 62,5 kg.

- **Vaccinations** : Dans la mesure du possible, les enfants doivent avoir leurs vaccinations mises à jour avant d'être traités par Erelzi. Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Erelzi. Veuillez consulter votre médecin sur ce point avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner l'enfant.

Erelzi ne doit normalement pas être utilisé chez les enfants atteints d'une polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 62,5 kg, ou chez les enfants atteints d'une arthrite liée à l'enthésite ou d'une arthrite psoriasique âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 62,5 kg, ou chez les enfants atteints d'un psoriasis âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 62,5 kg.

Autres médicaments et Erelzi

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** Erelzi avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept.

Grossesse et allaitement

Erelzi ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Vous devez consulter votre médecin si vous débutez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

En cas d'exposition à Erelzi 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 de l'étaercept pendant la grossesse, en comparaison avec les mères qui n'avaient pas reçu d'étaercept ou d'autres médicaments similaires (anti-TNF), mais aucun type particulier. Les types de malformations congénitales n'ont été signalés. Une autre étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales lorsque la mère avait reçu de l'étaercept pendant la grossesse. Votre médecin vous aidera à déterminer si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques éventuels pour votre bébé. Avant l'administration de tout vaccin au bébé, informez le médecin et les autres professionnels de santé qui prennent en charge le bébé du traitement par Erelzi reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Erelzi ne devraient pas allaiter, car Erelzi passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation d'Erelzi ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

Erelzi contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 50 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Erelzi ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

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

Un dosage à 50 mg d'Erelzi vous a été prescrit. Un dosage à 25 mg d'Erelzi est disponible pour les doses de 25 mg.

Utilisation chez 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'Erelzi.

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 utiliser Erelzi et si une reprise du traitement est nécessaire selon votre réponse au traitement. Si Erelzi 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 chez l'enfant et 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'étanercept. Les patients pédiatriques pesant 62,5 kg ou plus pourront recevoir la dose de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine au moyen de la seringue préremplie ou du stylo prérempli à dose fixe.

D'autres formulations de l'étanercept proposant des dosages adaptés aux enfants sont disponibles.

Chez les patients atteints de polyarthrite ou d'oligoarthrite extensive à partir de l'âge de 2 ans pesant 62,5 kg ou plus, ou chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite ou d'arthrite psoriasique à partir de l'âge de 12 ans pesant 62,5 kg ou plus, la dose usuelle est de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine.

Chez les patients atteints de psoriasis à partir de 6 ans pesant 62,5 kg ou plus, la dose usuelle est de 50 mg et doit être donnée une fois par semaine. Si Erelzi 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

Erelzi est administré par une injection sous la peau (par injection sous-cutanée).

Erelzi peut être pris avec ou sans aliments et boissons.

Des instructions détaillées sur la marche à suivre pour injecter Erelzi sont fournies dans la rubrique 7, « Instructions pour l'utilisation du stylo prérempli d'Erelzi ».

Ne pas mélanger la solution d'Erelzi 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 Erelzi doit être administré.

Si vous avez utilisé plus d'Erelzi que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Erelzi 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 Erelzi

Si vous oubliez une dose, vous devez l'injecter dès que possible, à moins que la prochaine dose soit programmée le jour suivant, auquel cas vous ne devez pas faire d'injection de la dose oubliée. Continuez ensuite à injecter le médicament aux jours habituels. Si vous oubliez de faire une injection

jusqu'au jour où la dose suivante doit être injectée, n'administrez pas une dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser Erelzi

Vos symptômes peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Si l'un des effets indésirables suivants survient, ne pas poursuivre l'administration d'Erelzi. **Veillez 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
- Éruption 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 Erelzi, 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 l'un des effets indésirables ci-dessus apparaît, veuillez appeler votre médecin immédiatement, ou allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche.

Les effets indésirables connus d'Erelzi 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). Elles sont très fréquentes mais le sont moins après le premier mois de traitement ; certains patients ont présenté une réaction au site d'injection le plus récent ; et des maux de tête.
- **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
Réactions allergiques ; fièvre ; éruption cutanée ; 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); aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive ; baisse du nombre de globules rouges, de globules blancs, des neutrophiles (= un type de globule blanc) ; baisse du nombre de plaquettes sanguines ; cancer cutané (à l'exclusion des mélanomes) ; gonflement localisé de la peau (angioœdème) ; urticaire (zones épaissies de peau rouge ou pâle qui souvent démangent) ; inflammation de l'œil ; psoriasis (première atteinte ou aggravation) ; inflammation des vaisseaux sanguins affectant plusieurs organes ; valeurs élevées lors des tests sanguins hépatiques (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, des résultats élevés lors des tests sanguins hépatiques sont apparus fréquemment) ; crampes et douleurs abdominales, diarrhée, perte de poids ou sang dans les selles (signes de problèmes intestinaux).
- **Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)**
Réactions allergiques graves (y compris gonflement localisé important de la peau et respiration sifflante) ; lymphome (un type de cancer du sang) ; leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ; mélanome (un type de cancer cutané) ; baisse de l'ensemble des globules rouges, globules blancs et plaquettes ; troubles du système nerveux (avec une faiblesse musculaire sévère et des signes et symptômes similaires à ceux de la sclérose en plaques ou d'une inflammation des nerfs des yeux ou de la moelle épinière) ; tuberculose ; nouvelle apparition d'une insuffisance cardiaque congestive ; convulsions ; lupus ou syndrome de type lupus (symptômes pouvant inclure des éruptions persistantes de la peau, fièvre, douleurs des articulations, et fatigue) ; éruption cutanée qui peut conduire à des cloques importantes et à un décollement cutané sévère ; réactions lichénoïdes (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses) ; inflammation du foie due à un dérèglement du système immunitaire (hépatite auto-immune ; chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence est « peu fréquent ») ; trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose) ; inflammation ou lésion des poumons (chez les patients recevant également un traitement par méthotrexate, la fréquence d'inflammation ou de lésion des poumons est « peu fréquent »).
- **Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)**
Insuffisance de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles
- **Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)**
Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau ; activation excessive de globules blancs associée à une inflammation (syndrome d'activation macrophagique) ; réapparition d'une

hépatite B (une infection du foie), aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (inflammation et faiblesse musculaires associées à une éruption cutanée)

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables et leurs fréquences observées chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux décrits ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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 Erelzi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du stylo prérempli après "EXP". La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

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

Conserver les stylos préremplis dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après avoir pris un stylo prérempli du réfrigérateur, **attendez environ 15 à 30 minutes afin que la solution d'Erelzi dans le stylo atteigne la température ambiante**. Ne pas chauffer d'une quelconque façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Erelzi 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. Erelzi 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 Erelzi est retiré du réfrigérateur et à quelle date Erelzi doit être jeté (au maximum 4 semaines après le retrait du réfrigérateur).

Examinez la solution contenue dans le stylo en regardant au travers de la fenêtre de visualisation transparente. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre, et peut contenir des petites particules blanches ou de protéines presque translucides. Cet aspect est normal pour Erelzi. N'utilisez pas la solution si elle est de couleur anormale, trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes. Si l'aspect de la solution vous préoccupe, contactez votre pharmacien pour obtenir de l'aide.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Erelzi

La substance active est l'étanercept.
Chaque stylo prérempli contient 50 mg d'étanercept.

Les autres composants sont : acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose, chlorhydrate de L-lysine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Erelzi et contenu de l'emballage extérieur

Erelzi est fourni sous forme de solution injectable dans un stylo prérempli. Le stylo prérempli contient une solution injectable (injection) limpide ou légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre. Chaque coffret contient 1, 2 ou 4 stylos ; les conditionnements multiples contiennent 12 (3 boîtes de 4) stylos.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

Fabricant

Sandoz GmbH Schaftenu
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Autriche

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

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tél: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Malte

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Irlande

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 892 006

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

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 l'utilisation du stylo prérempli d'Erelzi

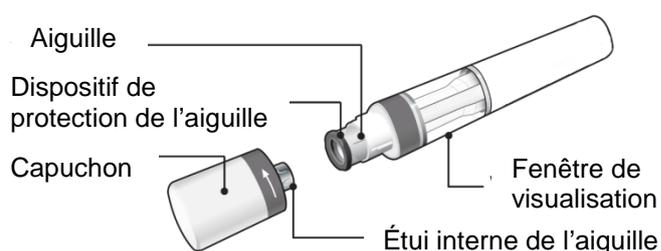


Veillez lire ENTièrement ces instructions avant de procéder à l'injection. Ces informations sont également disponibles sur le site www.erezi.eu et en scannant le code ci-dessous.

« Insérer le QR code » + www.erezi.eu

Ces instructions ont pour but de vous aider à injecter correctement Erelzi à l'aide du stylo prérempli.
N'essayez surtout pas de faire l'injection vous-même avant d'avoir été formé(e) à le faire par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Votre stylo prérempli d'Erelzi :



Stylo prérempli d'Erelzi représenté avec le capuchon retiré. **Ne retirez pas** le capuchon avant d'être prêt(e) à faire l'injection.

Conservez votre stylo dans sa boîte au **réfrigérateur**, entre 2 °C et 8 °C et **hors de la vue et de la portée des enfants**.

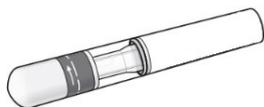
- **Ne pas congeler** le stylo.
- **Ne pas agiter** le stylo.
- Ne pas utiliser le stylo si celui-ci est **tombé** avec le capuchon enlevé.

Pour plus de confort lors de l'injection, sortez le stylo du réfrigérateur **15 à 30 minutes avant l'injection** afin de l'amener à température ambiante.

Matériel nécessaire pour réaliser votre injection :

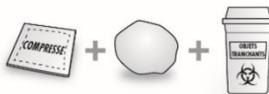
Inclus dans la boîte :

Stylo prérempli d'Erelzi neuf et inutilisé

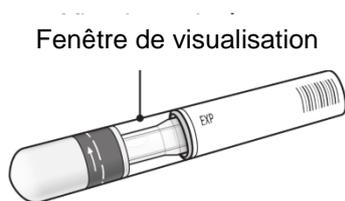


Non inclus dans la boîte :

- Compresse imbibée d'alcool
- Coton ou compresse
- Collecteur pour objets tranchants



Avant de procéder à l'injection :



1. Vérifications de sécurité importantes à effectuer avant de procéder à l'injection :

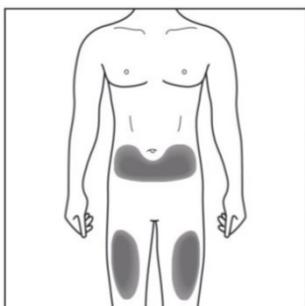
La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre, et peut contenir des petites particules blanches ou de protéines presque translucides. Cet aspect est normal pour Erelzi.

Ne pas utiliser si le liquide présente un aspect trouble, une coloration anormale ou contient des gros morceaux, des flocons ou des particules colorées.

Ne pas utiliser le stylo si la date de péremption est dépassée.

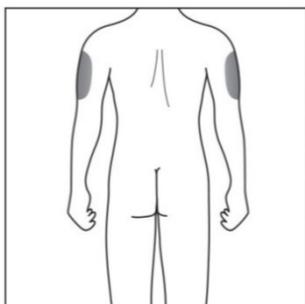
Ne pas utiliser si le **dispositif d'inviolabilité** est endommagé.

Contactez votre pharmacien si le stylo ne respecte pas l'une de ces conditions.



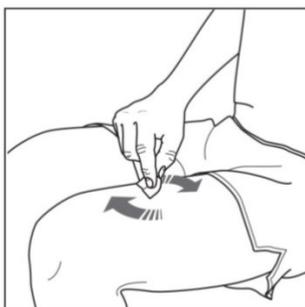
2a. Choisissez le site d'injection :

- Le site recommandé est le dessus de vos cuisses. Vous pouvez également faire l'injection au niveau du ventre, **sauf** dans un cercle de 5 centimètres autour du nombril.
- Choisissez un site différent à chaque injection.
- Ne faites pas d'injection aux endroits où la peau est sensible, présente des hématomes, est rouge, présente une desquamation (peaux mortes) ou est dure. Évitez les endroits présentant des cicatrices et des vergetures. Si vous avez un psoriasis, vous ne devez PAS injecter le produit directement dans une zone de peau, plaque ou lésion, enflée, épaissie, rouge ou desquamée (« lésions cutanées psoriasiques »).



2 b. Personnels soignants et professionnels de santé uniquement :

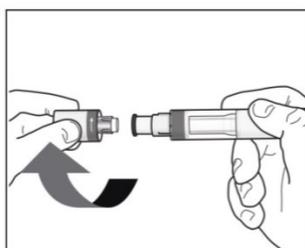
- Si l'injection est réalisée par un **personnel soignant** ou un **professionnel de santé**, ils peuvent également faire l'injection dans la partie supérieure externe de votre bras.



3. Nettoyez le site d'injection :

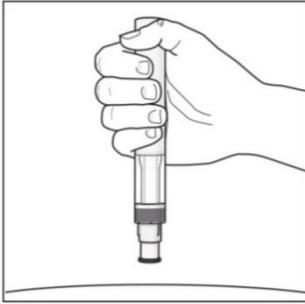
- Lavez-vous les mains au savon et à l'eau chaude.
- En effectuant des mouvements circulaires, nettoyez le site d'injection avec la compresse imbibée d'alcool. Laissez la peau sécher avant de procéder à l'injection.
- Ne touchez plus la zone nettoyée avant l'injection.

Administration de l'injection :



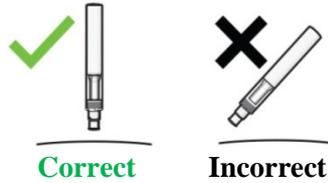
4. Retirez le capuchon :

- Ne retirez le capuchon que lorsque vous êtes prêt(e) à utiliser le stylo.
- Dévissez le capuchon dans le sens de la flèche.
- Jetez le capuchon. **N'essayez pas de remettre le capuchon.**
- Utilisez le stylo dans les 5 minutes qui suivent le retrait du capuchon.



5. Positionnez le stylo :

- Tenez le stylo à angle droit (90 degrés) par rapport au site d'injection nettoyé.



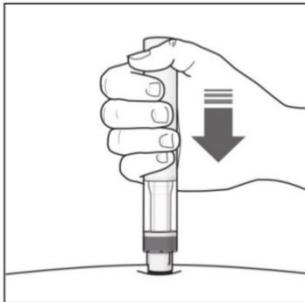


À LIRE IMPÉRATIVEMENT AVANT DE PROCÉDER À L'INJECTION.

Pendant l'injection, vous entendrez **2 clics sonores**.

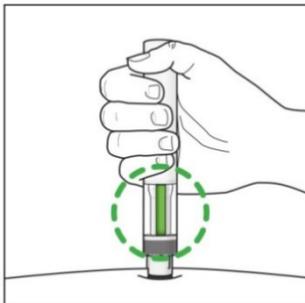
Le **1er clic** indique que l'injection a commencé. Quelques secondes plus tard, un **2ème clic** vous indiquera que l'injection est **presque** finie.

Vous devez maintenir fermement le stylo contre votre peau jusqu'à ce qu'un **indicateur vert** remplisse la fenêtre et s'arrête de bouger.



6. Commencez l'injection :

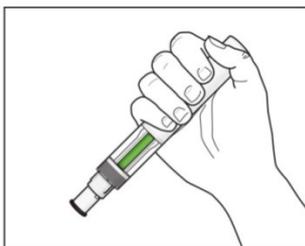
- Appuyez fermement le stylo contre votre peau pour commencer l'injection.
- Le **1er clic** indique que l'injection a commencé.
- **Maintenez** le stylo appuyé fermement contre votre peau.
- L'**indicateur vert** indique la progression de l'injection.



7. Terminez l'injection :

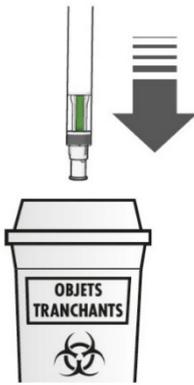
- Attendez d'entendre le **2ème clic**. Celui-ci vous indique que l'injection est **presque** finie.
- Vérifiez que l'**indicateur vert** a rempli la fenêtre et ne bouge plus.
- Le stylo peut maintenant être retiré.

Après l'injection :



8. Vérifiez que l'indicateur vert a rempli la fenêtre :

- Cela signifie que le médicament a été administré. Contactez votre médecin si l'indicateur vert n'est pas visible.
- Il peut y avoir un peu de sang au niveau du site d'injection. Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec un morceau de coton ou une compresse pendant 10 secondes. Ne frottez pas votre peau au niveau du site d'injection. Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.



9. Jetez le stylo prérempli d'Erelzi :

- Jetez le stylo usagé dans un collecteur pour objets tranchants (c'est-à-dire, un récipient refermable et résistant à la perforation, ou similaire).
- N'essayez jamais de réutiliser votre stylo.

Si vous avez des questions, veuillez les poser à un médecin, un membre du personnel infirmier ou un pharmacien connaissant bien Erelzi.