

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Benepali 25 mg solution injectable en seringue préremplie

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 25 mg d'étanercept.

L'étanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. L'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).

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle et sa formule a un pH de  $6,2 \pm 0,3$ . L'osmolalité de la solution est de  $325 \pm 35$  mOsm/kg.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Polyarthrite rhumatoïde

Benepali 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).

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

Benepali 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 Benepali, 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.

## Spondylarthrite axiale

### *Spondylarthrite ankylosante*

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

### *Spondylarthrite axiale non radiographique*

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

## Psoriasis en plaques

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

## Psoriasis en plaques pédiatrique

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

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Benepali 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 spondylarthrite axiale non radiographique, du psoriasis en plaques ou du psoriasis en plaques pédiatrique. La Carte Patient devra être donnée aux patients traités par Benepali.

Benepali est disponible en dosages de 25 et 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 spondylarthrite 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 de 50 mg administrée une fois par semaine. Toutefois, une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivie, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine. Le traitement par Benepali 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 doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement. Si la reprise du traitement par Benepali est indiquée, le même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 25 mg deux fois par semaine ou de 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*

Benepali est disponible uniquement en seringue préremplie de 25 mg, en seringue préremplie de 50 mg et en stylo prérempli de 50 mg.

Par conséquent, il n'est pas possible d'administrer Benepali à des patients pédiatriques qui nécessitent une dose inférieure aux doses complètes de 25 mg ou 50 mg. Les patients pédiatriques qui nécessitent une dose différente d'une dose complète de 25 mg ou 50 mg ne doivent pas recevoir Benepali. Si une dose alternative est nécessaire, d'autres produits à base d'étanercept proposant une telle option 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 les présentations poudre pour solution injectable (voir ci-dessous pour les doses en fonction des indications). Les patients pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose à l'aide d'une seringue préremplie à dose fixe ou d'un stylo prérempli..

La sécurité et l'efficacité d'étanercept 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.

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

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

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

#### Psoriasis en plaques pédiatrique (enfant de 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 Benepali 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'étanercept chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques.

#### Mode d'administration

Benepali est destinée à une utilisation sous-cutanée (voir rubrique 6.6).

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 « Mode d'emploi ».

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

### **4.3 Contre-indications**

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

Septicémie ou risque de septicémie.

Un traitement par Benepali 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 de marque 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 Benepali, en prenant en compte que la demi-vie d'élimination moyenne de l'étanercept 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'étanercept (voir rubrique 4.8). Ces infections étaient dues à des bactéries, des mycobactéries, des champignons, des virus et des parasites (y compris des protozoaires). Dans certains cas, des infections fongiques particulières et d'autres infections opportunistes n'ont pas été diagnostiquées, ce qui s'est traduit par un retard d'initiation du traitement approprié et parfois par un décès. Lors de l'évaluation du risque d'infection chez un patient, son exposition à des facteurs de risque spécifiquement associés à certaines infections opportunistes (par exemple une exposition à des mycoses endémiques) doit être évaluée et prise en compte.

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients traités par Benepali développant une nouvelle infection. Le traitement par Benepali doit être interrompu si le patient développe une infection grave. La sécurité d'emploi et l'efficacité de Benepali chez les patients atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées. Les médecins doivent prescrire Benepali 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'étanercept.

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

### 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'étanercept. 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 Benepali. 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 de Benepali 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 Benepali 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. Benepali 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 de Benepali et de l'anakinra n'est pas recommandée (voir rubriques 4.5 et 4.8).

### Traitement concomitant avec l'abatcept

L'administration concomitante de l'abatacept et de l'éta nercept 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'éta nercept ont été fréquemment rapportées. Ces réactions allergiques ont inclus des cas d'angioœdème et d'urticaire ; des réactions graves se sont produites. En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Benepali doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être institué.

### Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris l'éta nercept, 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 l'éta nercept, aucune diminution de l'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ni aucun changement dans la numération de la formule sanguine n'ont été observés.

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 Benepali et un traitement prophylactique par immunoglobulines spécifiques doit être envisagé.

La tolérance et l'efficacité de l'éta nercept 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 contrôles. 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 correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

### Cancers cutanés

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

En combinant les résultats des essais cliniques, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant l'éтанercept 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 Benepali. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités par l'éтанercept. 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'éтанercept 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'éтанercept. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

### Formation d'auto-anticorps

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

### Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopénies et de très rares cas d'aplasies médullaires, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'éтанercept. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Benepali 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 et pâleur) chez les patients sous Benepali, 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 Benepali doit être arrêté.

### Troubles neurologiques

De rares cas de troubles de démyélinisation du SNC ont été rapportés chez des patients traités par l'éтанercept (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 Benepali 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 Benepali 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 éтанercept ou placebo pour une 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, Benepali ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hépatite alcoolique modérée à sévère.

### Granulomatose de Wegener

Un essai contrôlé versus placebo, dans lequel 89 patients adultes étaient traités par 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. Benepali 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'étanercept 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 l'étanercept (voir Vaccinations ci-dessus).

#### Benepali contient du sodium

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

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

### Traitement concomitant avec l'anakinra

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

### Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et 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 4.4).

### Traitement concomitant avec la sulfasalazine

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

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

### Allaitement

Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'éta nercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'éta nercept 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, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Benepali en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard 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

Etanercept 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, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome).

Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopenie et de très rares cas d'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 et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon les classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; 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 $< 1/10\ 000$	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infection (y compris infection des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infection cutanées)*		Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites bactérienne, septicémie et infection parasitaire)*	Tuberculose, infection opportunistes (y compris infections fongiques invasives, à protozoaires, infection bactériennes, mycobactériennes atypiques, infection virales et à légionelle)*		Réactivation de l'hépatite B, listériose
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl 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

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	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie, anémie, leucopénie, neutropénie	Pancytopénie*	Aplasie médullaire*	Histiocytose hématophagique (syndrome d'activation macrophagique)*
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir : « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »), formation d'auto-anticorps*	Vascularite (y compris vascularite positive aux anticorps anticytoplasme 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, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4), crise convulsive		
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)		

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	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
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	Angioedème, 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		
Affections du rein et des voies urinaires						Glomérulonéphrite
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 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 l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par l'éta nercept 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 et 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 de l'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'éтанercept 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 Benepali 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 zona), bactériennes (incluant *Listeria* et *Legionella*), et mycobactériennes atypiques. Selon des données combinées des essais cliniques, l'incidence globale des infections opportunistes a été de 0,09 % chez les 15 402 sujets ayant reçu 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 antinucléaires 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.

#### *Pancytopénie et aplasie médullaire*

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

#### *Maladie interstitielle du poumon*

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).

#### *Elévation 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'éтанercept 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'éтанercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune chez les patients recevant de l'éтанercept 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'éтанercept 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 suivis 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 postopératoire 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 l'éтанercept 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'éтанercept 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'éтанercept pendant 3 mois en comparaison des 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/m<sup>2</sup>, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m<sup>2</sup> 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 pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF $\alpha$ ), code ATC : L04AB01

Benepali 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 que l'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 de l'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. L'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

spondylarthrite axiale non radiographique, de quatre études chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques, de trois études dans l'arthrite juvénile idiopathique et d'une étude chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

#### *Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde*

L'efficacité de l'éta nercept a été évaluée dans une étude randomisée, en 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'éta nercept ou du placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Les résultats de cette étude contrôlée ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, en utilisant les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR).

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

Environ 15 % des patients recevant l'éta nercept 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'éta nercept, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaine(s) 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'éta nercept 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'éta nercept comparés aux patients sous placebo à 3 et 6 mois.

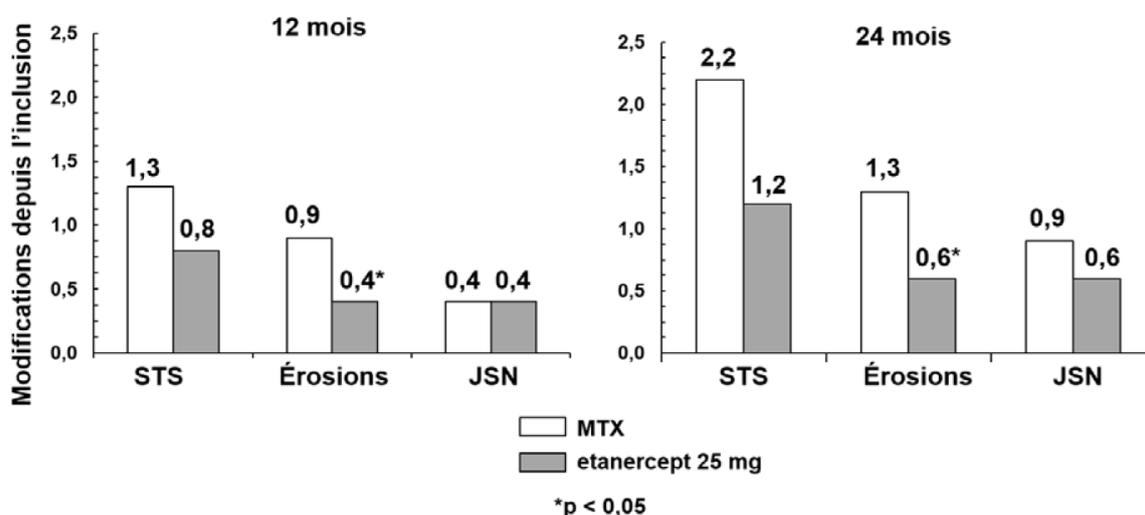
Après l'arrêt de l'éta nercept, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. Selon les résultats des études en ouvert, la reprise du traitement par l'éta nercept après des arrêts allant jusqu'à 24 mois a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant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

L'efficacité de l'éta nercept 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'éta nercept 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'éta nercept 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'éta nercept 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'éta nercept a eu constamment moins d'effet sur les dommages structuraux que la dose de 25 mg. L'éta nercept 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 étanercept 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 étanercept vs méthotrexate chez des patients ayant une PR d'ancienneté < 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 étanercept seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane 20 mg) ou étanercept 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'éтанercept 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'éтанercept associé au méthotrexate comparé à l'éтанercept en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

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

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

<sup>a</sup> Les patients qui n'avaient pas terminé les 12 mois de l'étude ont été considérés comme non-répondeurs.

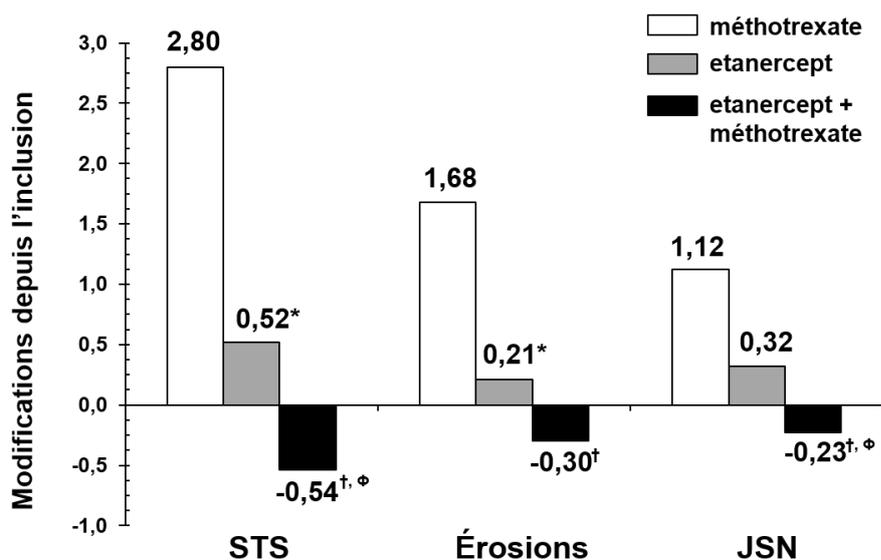
<sup>b</sup> Les valeurs du Disease Activity Score (DAS) sont des moyennes.

<sup>c</sup> 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 étanercept + méthotrexate vs méthotrexate et  $\Phi = p < 0,05$  pour les comparaisons des groupes étanercept + méthotrexate vs étanercept.

L'évolution radiographique à 12 mois était significativement moins importante dans le groupe étanercept 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 étanercept vs méthotrexate vs étanercept 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 étanercept vs méthotrexate, † =  $p < 0,05$  pour les comparaisons étanercept + méthotrexate vs méthotrexate et  $\Phi = p < 0,05$  pour les comparaisons étanercept + méthotrexate vs étanercept.

Des avantages significatifs avec l'étanercept associé au méthotrexate comparativement à l'étanercept en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec l'étanercept 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 étanercept associé au méthotrexate, comparativement à l'étanercept seul et au méthotrexate seul (respectivement 62 %, 50 % et 36 % ;  $p < 0,05$ ). La différence entre étanercept seul et méthotrexate seul a aussi été significative ( $p < 0,05$ ). Parmi les patients ayant terminé la totalité des 24 mois de traitement dans l'étude, les taux de patients sans aggravation étaient respectivement de 78 %, 70 % et 61 %.

La tolérance et l'efficacité de l'étanercept 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'étanercept une fois par semaine et 153 patients ont reçu 25 mg d'étanercept deux fois par semaine. Les profils d'efficacité et de tolérance des deux schémas posologiques de l'étanercept ont été similaires à la 8<sup>ème</sup> semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16<sup>ème</sup> semaine, la non-infériorité entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée.

### *Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique*

L'efficacité de l'étanercept 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 ( $\geq 3$  articulations gonflées et  $\geq 3$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  mois) pouvaient continuer le méthotrexate à une dose constante  $\leq 25$  mg/semaine. Des doses de 25 mg d'étanercept (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**

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

<sup>a</sup> 25 mg d'étanercept SC deux fois par semaine

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , étanercept vs placebo

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , 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 moments 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**

<b>Moment</b>	<b>Placebo (n = 104)</b>	<b>Étanercept (n = 101)</b>
Mois 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

ES = erreur standard.

<sup>a</sup> 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'étanercept 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'étanercept 25 mg versus placebo. Un total de 401 patients a été inclus dont 203 étaient traités par l'étanercept. 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 (EVA)  $\geq 30$  pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores EVA  $\geq 30$  pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs EVA 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'étanercept (déterminées lors des études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois chez 138 patients.

Le critère principal d'efficacité (ASAS 20) consistait en une amélioration  $\geq 20$  % d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis : évaluations globales par le patient, 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'étanercept 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 contre placebo

Réponse de la spondylarthrite ankylosante	Pourcentage de patients	
	Placebo n = 139	Étanercept n = 138
<b>ASAS 20</b>		
2 semaines	22	46 <sup>a</sup>
3 mois	27	60 <sup>a</sup>
6 mois	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 semaines	7	24 <sup>a</sup>
3 mois	13	45 <sup>a</sup>
6 mois	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 semaines	2	12 <sup>b</sup>
3 mois	7	29 <sup>b</sup>
6 mois	5	28 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001, étanercept vs placebo

<sup>b</sup> p = 0,002, étanercept vs placebo

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

#### Étude 1

L'efficacité de l'étanercept dans la spondylarthrite 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 spondylarthrite 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 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
Rémission partielle ASAS	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\* 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

<sup>a</sup>: p < 0,001, <sup>b</sup>: < 0,01 et <sup>c</sup>: < 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). A la semaine 104, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du score SPARCC mesuré par IRM pour tous les patients traités par 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 l'étanercept chez des patients atteints de SpA axiale NR active ayant obtenu une réponse adéquate (maladie inactive définie par un score d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante [ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score] protéine C réactive [CRP] inférieur à 1,3) après 24 semaines de traitement.

209 patients adultes atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme des patients répondant aux critères de classification de la Société internationale de spondylarthrite (ASAS) de la spondylarthrite axiale (mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA), présentant des résultats positifs à l'IRM (inflammation active à l'IRM suggérant fortement une sacro-iliite associée à une SpA) et/ou une CRP-hs positive (définie comme une protéine C réactive de 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'L'étanercept 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'L'étanercept. Les patients qui ont eu des poussées ont été retraités avec L'étanercept à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines (Période 3).

Au cours de la Période 2, la proportion de patients ayant eu  $\geq 1$  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'L'étanercept.

L'objectif principal secondaire de l'Étude 2 était le délai d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'L'étanercept 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 L'étanercept.

Le délai médian d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'L'étanercept 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 L'étanercept (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 L'étanercept 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'étanercept 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'étanercept 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'étanercept 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 de la sélection. 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		
	Place bo	Étanercept				Place bo	Étanercept		Place bo	Étanercept	
		25 mg 2 fois/sem.		50 mg 2 fois/sem.			25 mg 2 fois/sem.	50 mg 2 fois/sem.		50 mg 1 fois/sem.	50 mg 1 fois/sem.
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
sem. 12	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>	
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 <sup>b</sup> , pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\*  $p \leq 0,0001$  comparé au placebo

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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  $\geq 150$  % de la valeur à l'inclusion) et le délai de rechute (définie par la perte d'au moins la moitié de l'amélioration obtenue entre l'inclusion et la semaine 24) ont été évalués chez les patients qui n'étaient plus sous traitement. Au cours de la période sans traitement, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparues avec un délai médian de rechute de 3 mois. Aucun effet rebond de la maladie et aucun événement indésirable grave lié au psoriasis n'ont été

observés. Il existe des données montrant le bénéfice de la reprise du traitement par l'éтанерcept 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'éтанерcept 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'éтанерcept 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'éтанерcept a été administré sans interruption, les réponses cliniques étaient maintenues et la sécurité était comparable aux études à court terme.

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

#### *Anticorps contre l'éтанерcept*

Des anticorps contre l'éтанерcept ont été détectés dans le sérum de patients traités par l'éтанерcept. Ces anticorps ont généralement été non neutralisants et 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

##### *Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique*

La tolérance et l'efficacité de l'éтанерcept 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 dose) d'éтанерcept 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 éтанерcept, 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 de 30 % d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation de 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 de 30 % de 3 des 6 critères et une amélioration de 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 éтанерcept ont eu une rechute clinique contre 20 sur 26 patients (77 %) sous placebo ( $p=0,007$ ). A partir du début de la deuxième phase de l'étude, la médiane du délai de rechute clinique était de 116 jours pour les patients ayant reçu l'éтанерcept et de 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 éтанерcept 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 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 étanercept (n=103), d'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 bras unique (n = 127), 60 patients atteints d'une oligoarthritis extensive (OE) (15 patients âgés de 2 à 4 ans, 23 patients âgés de 5 à 11 ans et 22 patients âgés de 12 à 17 ans), 38 patients atteints d'une arthrite liée à l'enthésite (âgés de 12 à 17 ans), et 29 patients atteints d'une arthrite psoriasique (âgés de 12 à 17 ans) ont été traités par étanercept à une dose de 0,8 mg/kg (jusqu'à un maximum de 50 mg par dose) 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.

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

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

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique pour évaluer les effets de la poursuite du traitement par 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 la diminution de la dose recommandée d'étanercept après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

#### *Patients pédiatriques 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  $\geq 3$ , une surface cutanée atteinte  $\geq 10$  %, et un PASI  $\geq 12$ ). 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. A 12 semaines, davantage de patients étaient répondeurs (exemple : PASI 75) dans le groupe étanercept comparativement au groupe placebo.

### Résultats à 12 semaines chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

	<b>Étanercept 0,8 mg/kg 1 fois/sem (n = 106)</b>	<b>Placebo (n = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57 %) <sup>a</sup>	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) <sup>a</sup>	24 (23 %)
PGA « blanchi » ou « quasi blanchi », n (%)	56 (53 %) <sup>a</sup>	14 (13 %)

Abréviation : PGA-Evaluation globale par le médecin

<sup>a</sup> : 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 de l'étanercept ont été déterminées par la méthode 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'étanercept, 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  $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$ .

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

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

### Distribution

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

### Élimination

L'étanercept est éliminé lentement par l'organisme. Sa demi-vie est longue, environ 70 heures. Sa clairance est d'environ 0,066 L/h chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soit un peu moins que celle observée chez les volontaires sains (0,11 L/h). De plus, la pharmacocinétique de l'étanercept 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'étanercept radiomarqué à des patients et à des volontaires sains, aucune augmentation des concentrations d'étanercept 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'étanercept 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

#### *Patients pédiatrique atteints d'arthrite juvénile idiopathique*

Dans un essai avec 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.

### *Patients pédiatriques 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 microgrammes/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 2 000 mg/kg en administration unique sous-cutanée ou à la dose de 1 000 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 (ASC) des concentrations plasmatiques 27 fois supérieure à celle obtenue chez les hommes traités à la dose recommandée de 25 mg.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Saccharose  
Chlorure de sodium  
Phosphate monosodique monohydraté  
Phosphate disodique heptahydraté  
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 (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

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

Après avoir sorti une seringue du réfrigérateur, attendez environ 30 minutes afin que la solution de Benepali dans la seringue puisse atteindre la température ambiante. Ne la chauffez pas d'une autre façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Benepali peut être conservé à une température ne dépassant pas 30°C pendant une durée maximum de 31 jours, non renouvelable ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Benepali doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 31 jours suivant le retrait du réfrigérateur.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie en verre transparent (de type I) avec une aiguille en acier inoxydable, un protège aiguille en caoutchouc et un piston en caoutchouc contenant 0,51 mL de solution.

Benepali est disponible en conditionnements contenant 4 seringues préremplies, en conditionnements multiples contenant 8 (2 boîtes de 4) seringues préremplies, et en conditionnements multiples contenant 24 (6 boîtes de 4) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 « Mode d'emploi ».

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**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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

EU/1/15/1074/005  
EU/1/15/1074/006  
EU/1/15/1074/007

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

Date de première autorisation : 14 Janvier 2016  
Date du dernier renouvellement : 18 Novembre 2020

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Benepali 50 mg solution injectable en seringue préremplie  
Benepali 50 mg solution injectable en stylo prérempli

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

50 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 50 mg d'étanercept.

50 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 50 mg d'étanercept.

L'étanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs.  
L'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).

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle et sa formule a un pH de  $6,2 \pm 0,3$ . L'osmolalité de la solution est de  $325 \pm 35$  mOsm/kg.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Polyarthrite rhumatoïde

Benepali 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).

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

Benepali 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 Benepali, 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'éta nercept 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.

### Spondylarthrite axiale

#### *Spondylarthrite ankylosante*

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

#### *Spondylarthrite axiale non radiographique*

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

### Psoriasis en plaques

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

### Psoriasis en plaques pédiatrique

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

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Benepali 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 spondylarthrite axiale non radiographique, du psoriasis en plaques ou du psoriasis en plaques pédiatrique. La Carte Patient devra être donnée aux patients traités par Benepali.

Benepali est disponible en dosages de 25 et 50 mg.

### Posologie

#### *Polyarthrite rhumatoïde*

La dose recommandée d'éta nercept est de 50 mg administrée une fois par semaine (voir rubrique 5.1).

#### *Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale non radiographique*

La dose recommandée est de 50 mg d'éta nercept 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 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 50 mg une fois par semaine. Le traitement par Benepali 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 doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement. Si la reprise du traitement par Benepali est indiquée, le même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 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*

Benepali est disponible uniquement en seringue préremplie de 25 mg, en seringue préremplie de 50 mg et en stylo prérempli de 50 mg.

Par conséquent, il n'est pas possible d'administrer Benepali à des patients pédiatriques qui nécessitent une dose inférieure aux doses complètes de 25 mg ou 50 mg. Les patients pédiatriques qui nécessitent une dose différente d'une dose complète de 25 mg ou 50 mg ne doivent pas recevoir Benepali. Si une dose alternative est nécessaire, d'autres produits à base d'étanercept proposant une telle option 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 les présentations poudre pour solution injectable (voir ci-dessous pour les doses en fonction des indications). Les patients pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose à l'aide d'une seringue préremplie à dose fixe ou d'un stylo prérempli.

La sécurité et l'efficacité d'étanercept 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.

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

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

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

##### Psoriasis en plaques pédiatrique (enfant de 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 Benepali 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'étanercept chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques.

#### Mode d'administration

Benepali est destinée à une utilisation sous-cutanée (voir rubrique 6.6).

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 « Mode d'emploi ».

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

### **4.3 Contre-indications**

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

Septicémie ou risque de septicémie.

Un traitement par Benepali 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 de marque 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 Benepali, en prenant en compte que la demi-vie d'élimination moyenne de l'étanercept 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'étanercept (voir rubrique 4.8). Ces infections étaient dues à des bactéries, des mycobactéries, des champignons, des virus et des parasites (y compris des protozoaires). Dans certains cas, des infections fongiques particulières et d'autres infections opportunistes n'ont pas été diagnostiquées, ce qui s'est traduit par un retard d'initiation du traitement approprié et parfois par un décès. Lors de l'évaluation du risque d'infection chez un patient, son exposition à des facteurs de risque spécifiquement associés à certaines infections opportunistes (par exemple une exposition à des mycoses endémiques) doit être évaluée et prise en compte.

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients traités par Benepali développant une nouvelle infection. Le traitement par Benepali doit être interrompu si le patient développe une infection grave. La sécurité d'emploi et l'efficacité de Benepali chez les patients atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées. Les médecins doivent prescrire Benepali 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'étanercept.

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

### 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'étanercept. 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 Benepali. 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 de Benepali 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 Benepali 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. Benepali 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 de Benepali 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'éta nercept 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'éta nercept ont été fréquemment rapportées. Ces réactions allergiques ont inclus des cas d'angioœdème et d'urticaire ; des réactions graves se sont produites. En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Benepali doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être institué.

### Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris l'éta nercept, 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 l'éta nercept, aucune diminution de l'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ni aucun changement dans la numération de la formule sanguine n'ont été observés.

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 Benepali et un traitement prophylactique par immunoglobulines spécifiques doit être envisagé.

La tolérance et l'efficacité de l'éta nercept 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 contrôles. 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 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 correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

### Cancers cutanés

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

En combinant les résultats des essais cliniques, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant l'éтанercept 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 Benepali. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités par l'éтанercept. 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'éтанercept 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'éтанercept. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

### Formation d'auto-anticorps

Benepali 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'éтанercept. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Benepali 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 et pâleur) chez les patients sous Benepali, 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 Benepali doit être arrêté.

### Troubles neurologiques

De rares cas de troubles de démyélinisation du SNC ont été rapportés chez des patients traités par l'éтанercept (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 Benepali 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 Benepali avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ont été rapportés après commercialisation des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous 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 éтанercept ou placebo pour une 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, Benepali ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hépatite alcoolique modérée à sévère.

### Granulomatose de Wegener

Un essai contrôlé versus placebo, dans lequel 89 patients adultes étaient traités par 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. Benepali 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'étanercept 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 l'étanercept (voir Vaccinations ci-dessus).

#### Benepali contient du sodium

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

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

### Traitement concomitant avec l'anakinra

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

### Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et 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 4.4).

### Traitement concomitant avec la sulfasalazine

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

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

### Allaitement

Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'éta nercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'éta nercept 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, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Benepali en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard 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

L'éta nercept 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, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome).

Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopenie et de très rares cas d'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 et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon les classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; 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 $< 1/10\ 000$	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infection (y compris infection des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infection cutanées)*		Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites bactérienne, septicémie et infection parasitaire)*	Tuberculose, infection opportunistes (y compris infections fongiques invasives, à protozoaires, infection bactériennes, mycobactériennes atypiques, infection virales et à légionnelle)*		Réactivation de l'hépatite B, listériose
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl 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

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	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie, anémie, leucopénie, neutropénie	Pancytopénie*	Aplasie médullaire*	Histiocytose hématophagique (syndrome d'activation macrophagique)*
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir :« Affections de la peau et du tissu sous-cutané »), formation d'auto-anticorps*	Vascularite (y compris vascularite positive aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles)	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris œdème, 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, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4), crise convulsive		
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)*		

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	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections gastro-intestinales			Maladie intestinale inflammatoire			
Affections hépatobiliaires			Élévation des enzymes hépatiques*	Hépatite auto-immune*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruption cutanée	Angioedème, psoriasis (y compris une première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse, principalement palmo-plantaire), urticaire, éruption psoriasiforme	Syndrome de Stevens-Johnson, Vascularite cutanée (incluant la vascularité hypersensibilité), érythème polymorphe, réactions lichénoïdes	Syndrome de Lyell	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux cutané subaigu, syndrome pseudo-lupique		
Affections du rein et des voies urinaires						Glomérulonéphrite
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 129 nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4 114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par l'étanercept dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, incluant 231 patients traités par l'étanercept associé au méthotrexate dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par l'étanercept 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'étanercept. Dans un groupe de 2 711 patients atteints de psoriasis en plaques et traités par l'étanercept 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 et 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 de l'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'éтанercept 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 Benepali peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec l'éтанercept y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires), virales (y compris zona), bactériennes (incluant *Listeria* et *Legionella*), et mycobactériennes atypiques. Selon des données

combinées des essais cliniques, l'incidence globale des infections opportunistes a été de 0,09 % chez les 15 402 sujets ayant reçu l'éтанercept. 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 antinucléaires 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'éтанercept (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'éтанercept contre 4 % des patients traités par placebo) et par recherche sur *Crithidia lucilliae* (3 % des patients traités par l'éтанercept contre 0 % des patients traités par placebo). La proportion de patients traités par l'éтанercept 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'éтанercept sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

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

#### *Pancytopénie et aplasie médullaire*

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

#### *Maladie interstitielle du poumon*

Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'éтанercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de la maladie interstitielle du poumon chez les patients recevant de l'éтанercept 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'éтанercept 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'éтанercept et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à l'éтанercept 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).

#### *Elévation des enzymes hépatiques*

Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés menés sur l'éтанercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques chez les patients recevant de l'éтанercept 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'éтанercept 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'éтанercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune chez les patients recevant de l'éтанercept 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'éтанercept 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 suivis 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 postopératoire 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 l'éтанercept 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'éтанercept 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'éтанercept pendant 3 mois en comparaison des 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/m<sup>2</sup>, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m<sup>2</sup> administrées deux fois par semaine. Un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde s'est auto-administré par erreur 62 mg d'éтанercept en sous-cutanée deux fois par semaine pendant trois semaines sans présenter d'effets indésirables. Il n'existe aucun antidote connu à l'éтанercept.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF $\alpha$ ), code ATC : L04AB01

Benepali 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 que l'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 de l'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. L'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 spondylarthrite axiale non radiographique, de quatre études chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques, de trois études dans l'arthrite juvénile idiopathique et d'une étude chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

##### *Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde*

L'efficacité de l'étanercept a été évaluée dans une étude randomisée, en 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'etanercept ou du placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Les résultats de cette étude contrôlée ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, en utilisant les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR).

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

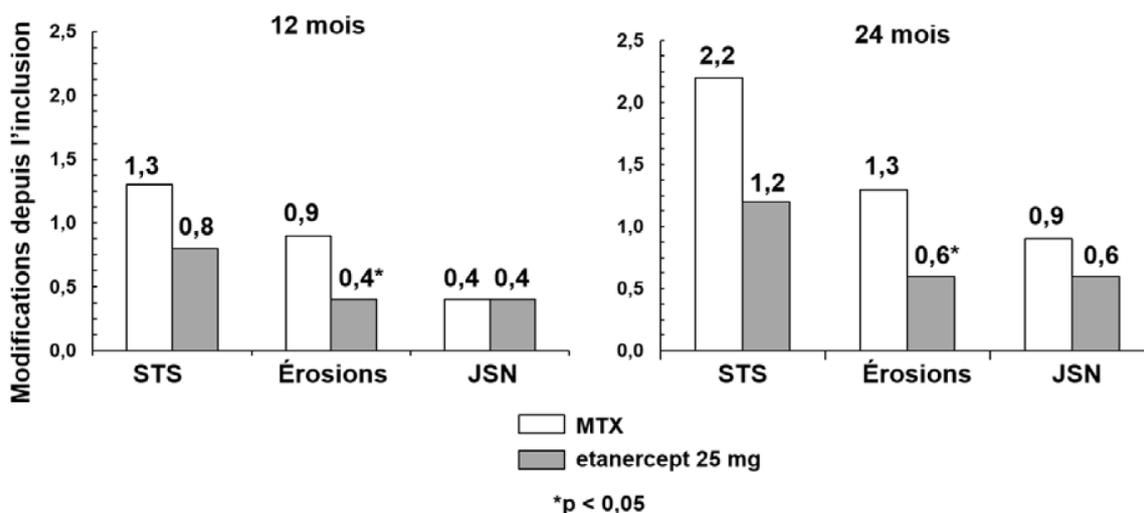
Environ 15 % des patients recevant l'etanercept ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5 % des patients sous placebo. Parmi les patients recevant l'etanercept, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaine(s) après l'initiation du traitement, et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

Après l'arrêt de l'etanercept, 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'etanercept après des arrêts allant jusqu'à 24 mois a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant l'etanercept sans interruption de traitement. Des réponses stables et durables ont été observées chez des patients recevant l'etanercept sans interruption jusqu'à 10 ans dans les études en ouvert (phase d'extension des études thérapeutiques).

L'efficacité de l'etanercept 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'etanercept 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'etanercept 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'etanercept 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'etanercept a eu constamment moins d'effet sur les dommages structuraux que la dose de 25 mg. L'etanercept 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 etanercept 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 étanercept vs méthotrexate chez des patients ayant une PR d'ancienneté < 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 étanercept seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane 20 mg) ou étanercept 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'éтанercept 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'éтанercept associé au méthotrexate comparé à l'éтанercept en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

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

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

<sup>a</sup> Les patients qui n'avaient pas terminé les 12 mois de l'étude ont été considérés comme non-répondeurs.

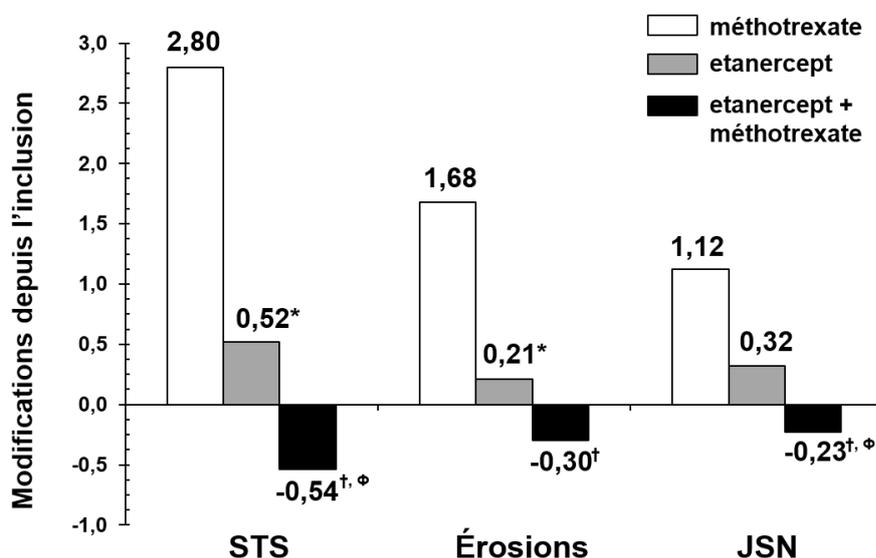
<sup>b</sup> Les valeurs du Disease Activity Score (DAS) sont des moyennes.

<sup>c</sup> 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 étanercept + méthotrexate vs méthotrexate et Φ = p < 0,05 pour les comparaisons des groupes étanercept + méthotrexate vs étanercept.

L'évolution radiographique à 12 mois était significativement moins importante dans le groupe étanercept 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 étanercept vs méthotrexate vs étanercept 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 étanercept vs méthotrexate, † =  $p < 0,05$  pour les comparaisons étanercept + méthotrexate vs méthotrexate et  $\Phi = p < 0,05$  pour les comparaisons étanercept + méthotrexate vs étanercept.

Des avantages significatifs avec l'étanercept associé au méthotrexate comparativement à l'étanercept en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec l'étanercept 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 étanercept associé au méthotrexate, comparativement à l'étanercept seul et au méthotrexate seul (respectivement 62 %, 50 % et 36 % ;  $p < 0,05$ ). La différence entre étanercept seul et méthotrexate seul a aussi été significative ( $p < 0,05$ ). Parmi les patients ayant terminé la totalité des 24 mois de traitement dans l'étude, les taux de patients sans aggravation étaient respectivement de 78 %, 70 % et 61 %.

La tolérance et l'efficacité de l'étanercept 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'étanercept une fois par semaine et 153 patients ont reçu 25 mg d'étanercept deux fois par semaine. Les profils d'efficacité et de tolérance des deux schémas posologiques de l'étanercept ont été similaires à la 8<sup>ème</sup> semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16<sup>ème</sup> semaine, la non-infériorité entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée. Il a été démontré qu'une injection unique d'étanercept 50 mg/mL était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/mL.

*Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique*

L'efficacité de l'étanercept 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 ( $\geq 3$  articulations gonflées et  $\geq 3$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  mois) pouvaient continuer le méthotrexate à une dose constante  $\leq 25$  mg/semaine. Des doses de 25 mg d'étanercept (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

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

<sup>a</sup> 25 mg d'étanercept SC deux fois par semaine

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , étanercept vs placebo

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , 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 moments 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

Moment	Placebo (n = 104)	Étanercept (n = 101)
Mois 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

ES = erreur standard.

<sup>a</sup> p = 0,0001.

Les capacités fonctionnelles ont été améliorées avec le traitement par l'éтанercept 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'éтанercept 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 (EVA)  $\geq 30$  pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores EVA  $\geq 30$  pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs EVA 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  $\geq 20$  % 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 contre placebo

Réponse de la spondylarthrite ankylosante	Pourcentage de patients	
	Placebo n = 139	Étanercept n = 138
<b>ASAS 20</b>		
2 semaines	22	46 <sup>a</sup>
3 mois	27	60 <sup>a</sup>
6 mois	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 semaines	7	24 <sup>a</sup>
3 mois	13	45 <sup>a</sup>
6 mois	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 semaines	2	12 <sup>b</sup>
3 mois	7	29 <sup>b</sup>
6 mois	5	28 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001, étanercept vs placebo

<sup>b</sup> p = 0,002, étanercept vs placebo

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

#### Étude 1

L'efficacité de l'étanercept dans la spondylarthrite 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 spondylarthrite 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'éтанercept 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*	Éтанercept n = 103 à 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
Rémission partielle ASAS	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\* 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

<sup>a</sup>: p < 0,001, <sup>b</sup>: < 0,01 et <sup>c</sup>: < 0,05, respectivement entre l'éтанercept 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'éтанercept. La variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale était de 3,8 pour les patients traités par l'éтанercept (n = 95) contre 0,8 pour les patients ayant reçu le placebo (n = 105) (p < 0,001). A la semaine 104, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du score SPARCC mesuré par IRM pour tous les patients traités par l'éтанercept était de 4,64 pour l'ASI (n = 153) et de 1,40 pour la colonne vertébrale (n = 154).

Comparé au placebo, l'éтанercept 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'éтанercept, 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 l'éтанercept chez des patients atteints de SpA axiale NR active ayant obtenu une réponse adéquate (maladie inactive définie par un score d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante [ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score] protéine C réactive [CRP] inférieur à 1,3) après 24 semaines de traitement.

209 patients adultes atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme des patients répondant aux critères de classification de la Société internationale de spondylarthrite (ASAS) de la spondylarthrite axiale (mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA), présentant des résultats positifs à l'IRM (inflammation active à l'IRM suggérant fortement une sacro-iliite associée à une SpA) et/ou une CRP-hs positive (définie comme une protéine C réactive de 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'éтанercept 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 étanercept, 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'étanercept. Les patients qui ont eu des poussées ont été retraités avec l'étanercept à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines (Période 3).

Au cours de la Période 2, la proportion de patients ayant eu  $\geq 1$  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'étanercept.

L'objectif principal secondaire de l'Étude 2 était le délai d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'étanercept 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 l'étanercept.

Le délai médian d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'étanercept 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 l'étanercept (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 l'étanercept 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'étanercept 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'étanercept 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'étanercept 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 de la sélection. 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		
	Place bo	Étanercept				Place bo	Étanercept		Place bo	Étanercept	
		25 mg 2 fois/sem.		50 mg 2 fois/sem.			25 mg 2 fois/sem.	50 mg 2 fois/sem.		50 mg 1 fois/sem.	50 mg 1 fois/sem.
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
sem. 12	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>	
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 <sup>b</sup> , pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\*  $p \leq 0,0001$  comparé au placebo

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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  $\geq 150$  % de la valeur à l'inclusion) et le délai de rechute (définie par la perte d'au moins la moitié de l'amélioration obtenue entre l'inclusion et la semaine 24) ont été évalués chez les patients qui n'étaient plus sous traitement. Au cours de la période sans traitement, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparus avec un délai médian de rechute de 3 mois. Aucun effet rebond de la maladie et aucun événement indésirable grave lié au psoriasis n'ont été

observés. Il existe des données 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 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 l'étanercept. Ces anticorps ont généralement été non neutralisants et 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

##### *Patients pédiatriques 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 dose) 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 de 30 % d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation de 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 de 30 % de 3 des 6 critères et une amélioration de 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 contre 20 sur 26 patients (77 %) sous placebo ( $p=0,007$ ). A partir du début de la deuxième phase de l'étude, la médiane du délai de rechute clinique était de 116 jours pour les patients ayant reçu l'étanercept et de 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 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 étanercept (n=103), d'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 bras unique (n = 127), 60 patients atteints d'une oligoarthritis extensive (OE) (15 patients âgés de 2 à 4 ans, 23 patients âgés de 5 à 11 ans et 22 patients âgés de 12 à 17 ans), 38 patients atteints d'une arthrite liée à l'enthésite (âgés de 12 à 17 ans), et 29 patients atteints d'une arthrite psoriasique (âgés de 12 à 17 ans) ont été traités par étanercept à une dose de 0,8 mg/kg (jusqu'à un maximum de 50 mg par dose) 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.

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

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

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique pour évaluer les effets de la poursuite du traitement par 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 la diminution de la dose recommandée d'étanercept après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

#### *Patients pédiatriques 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  $\geq 3$ , une surface cutanée atteinte  $\geq 10$  %, et un PASI  $\geq 12$ ). 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. A 12 semaines, davantage de patients étaient répondeurs (exemple : PASI 75) dans le groupe étanercept comparativement au groupe placebo.

### Résultats à 12 semaines chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

	<b>Étanercept 0,8 mg/kg 1 fois/sem (n = 106)</b>	<b>Placebo (n = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57 %) <sup>a</sup>	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) <sup>a</sup>	24 (23 %)
PGA « blanchi » ou « quasi blanchi », n (%)	56 (53 %) <sup>a</sup>	14 (13 %)

Abréviation : PGA-Evaluation globale par le médecin

<sup>a</sup> : 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 de l'étanercept ont été déterminées par la méthode 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'étanercept, 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  $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$ .

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

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

### Distribution

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

### Élimination

L'étanercept est éliminé lentement par l'organisme. Sa demi-vie est longue, environ 70 heures. Sa clairance est d'environ 0,066 L/h chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soit un peu moins que celle observée chez les volontaires sains (0,11 L/h). De plus, la pharmacocinétique de l'étanercept 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'étanercept radiomarqué à des patients et à des volontaires sains, aucune augmentation des concentrations d'étanercept 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'étanercept 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

#### *Patients pédiatrique atteints d'arthrite juvénile idiopathique*

Dans un essai avec 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.

### *Patients pédiatriques 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 microgrammes/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 2 000 mg/kg en administration unique sous-cutanée ou à la dose de 1 000 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 (ASC) des concentrations plasmatiques 27 fois supérieure à celle obtenue chez les hommes traités à la dose recommandée de 25 mg.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Saccharose  
Chlorure de sodium  
Phosphate monosodique monohydraté  
Phosphate disodique heptahydraté  
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 (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver les seringues ou les stylos prérempli(e)s dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après avoir sorti une seringue ou un stylo du réfrigérateur, attendez environ 30 minutes afin que la solution de Benepali dans la seringue ou le stylo puisse atteindre la température ambiante. Ne la chauffez pas d'une autre façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Benepali peut être conservé à une température ne dépassant pas 30°C pendant une durée maximum de 31 jours, non renouvelable ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Benepali doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 31 jours suivant le retrait du réfrigérateur.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

### 50 mg solution injectable en seringue préremplie

Seringue préremplie en verre transparent (de type I) avec une aiguille en acier inoxydable, un protège aiguille en caoutchouc et un piston en caoutchouc contenant 0,98 mL de solution.

Benepali est disponible en conditionnements contenant 4 seringues préremplies et en conditionnements multiples contenant 12 (3 conditionnements de 4) seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 50 mg solution injectable en stylo prérempli

Stylo prérempli contenant une seringue préremplie de Benepali. La seringue contenue dans le stylo est en verre transparent de type I avec une aiguille en acier inoxydable de calibre 27, un protège aiguille en caoutchouc et un piston en caoutchouc.

Benepali est disponible en conditionnements contenant 4 stylos préremplis et en conditionnements multiples contenant 12 (3 conditionnements de 4) stylos préremplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

### 50 mg solution injectable en seringue préremplie

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

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 « Mode d'emploi ».

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

### 50 mg solution injectable en stylo prérempli

Avant l'injection, le stylo prérempli à usage unique de Benepali doit atteindre la température ambiante (environ 30 minutes). Le protège aiguille ne doit pas être retiré pendant que le stylo prérempli atteint la température ambiante. Lorsque l'on regarde par la fenêtre d'inspection, la solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle, et peut contenir des petites particules de protéines translucides ou blanches.

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 « Mode d'emploi ».

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**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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

EU/1/15/1074/001  
EU/1/15/1074/002  
EU/1/15/1074/003  
EU/1/15/1074/004

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

Date de première autorisation : 14 Janvier 2016  
Date du dernier renouvellement : 18 Novembre 2020

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(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/DES 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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1  
Hillerød, 3400  
Danemark

Samsung BioLogics Co., Ltd.  
300, Songdo bio-daero  
Yeonsu-gu, Incheon City, 21987,  
République de Corée

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

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Pays-Bas

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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

**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 PSUR 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.

Le titulaire soumettra le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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

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

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

De plus, un PGR actualisé 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 minimisation 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.

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 aient accès au matériel éducationnel suivant ou le reçoivent :

#### Carte Patient

- 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 coordonnées du prescripteur de l'étanercept

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE (SERINGUE PRÉREMPLIE DE 25 mg)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benepali 25 mg solution injectable en seringue préremplie  
étanercept

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

Chaque seringue préremplie contient 25 mg d'étanercept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

4 seringues préremplies

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

Tirer pour ouvrir

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Se référer à la notice pour les autres possibilités de conservation.

Date de mise au rebut : \_\_\_\_\_

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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

EU/1/15/1074/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Benepali 25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES DE 8 ET 24  
(AVEC CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benepali 25 mg solution injectable en seringue préremplie  
étanercept

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

Chaque seringue préremplie contient 25 mg d'étanercept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

Conditionnement multiple: 8 (2 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.  
Voie sous-cutanée.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Se référer à la notice pour les autres possibilités de conservation.

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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

EU/1/15/1074/006 conditionnement multiple de 8 seringues préremplies (2 boîtes de 4)  
EU/1/15/1074/007 conditionnement multiple de 24 seringues préremplies (6 boîtes de 4)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Benepali 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**

**BOÎTE INTERMÉDIAIRE DANS LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benepali 25 mg solution injectable en seringue préremplie  
étanercept

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

Chaque seringue préremplie contient 25 mg d'étanercept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, 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.  
Voie sous-cutanée.

Tirer pour ouvrir

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Se référer à la notice pour les autres possibilités de conservation.

Date de mise au rebut : \_\_\_\_\_

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Pays-Bas

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

EU/1/15/1074/006 conditionnement multiple de 8 seringues préremplies (2 boîtes de 4)

EU/1/15/1074/007 conditionnement multiple de 24 seringues préremplies (6 boîtes de 4)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Benepali 25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTÉRIEUR (2 SERINGUES PRÉREMPLIES DE 25 mg) SANS CADRE BLEU**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benepali 25 mg solution injectable en seringue préremplie  
étanercept

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

Chaque seringue préremplie contient 25 mg d'étanercept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

2 seringues préremplies  
Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

Ouvrir

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Se référer à la notice pour les autres possibilités de conservation.

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Pays-Bas

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Benepali 25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

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

**ÉTIQUETTE (SERINGUE PREREMPLIE DE 25 mg)**

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

Benepali 25 mg injection  
étanercept  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

25 mg/0,5 mL

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE (SERINGUE PRÉREMPLIE DE 50 mg)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benepali 50 mg solution injectable en seringue préremplie  
étanercept

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

Chaque seringue préremplie contient 50 mg d'étanercept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

4 seringues préremplies

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

Tirer pour ouvrir

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Se référer à la notice pour les autres possibilités de conservation.

Date de mise au rebut : \_\_\_\_\_

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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

EU/1/15/1074/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Benepali 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**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 12 (AVEC CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benepali 50 mg solution injectable en seringue préremplie  
étanercept

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

Chaque seringue préremplie contient 50 mg d'étanercept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, 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.  
Voie sous-cutanée.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Se référer à la notice pour les autres possibilités de conservation.

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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

EU/1/15/1074/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Benepali 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**

**BOÎTE INTERMÉDIAIRE DANS LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benepali 50 mg solution injectable en seringue préremplie  
étanercept

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

Chaque seringue préremplie contient 50 mg d'étanercept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, 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.  
Voie sous-cutanée.

Tirer pour ouvrir

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Se référer à la notice pour les autres possibilités de conservation.

Date de mise au rebut : \_\_\_\_\_

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Pays-Bas

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

EU/1/15/1074/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Benepali 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTÉRIEUR (2 SERINGUES PRÉREMPLIES DE 50 mg) SANS CADRE BLEU**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benepali 50 mg solution injectable en seringue préremplie  
étanercept

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

Chaque seringue préremplie contient 50 mg d'étanercept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

2 seringues préremplies  
Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

Ouvrir

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Se référer à la notice pour les autres possibilités de conservation.

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Benepali 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

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

**ÉTIQUETTE (SERINGUE PREREMPLIE DE 50 mg)**

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

Benepali 50 mg injection  
étanercept  
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 mL

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE (STYLO PRÉREMPLI DE 50 mg)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benepali 50 mg solution injectable en stylo prérempli  
étanercept

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

Chaque stylo prérempli contient 50 mg d'étanercept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

4 stylos préremplis

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

Tirer pour ouvrir

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

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Se référer à la notice pour les autres possibilités de conservation.

Date de mise au rebut : \_\_\_\_\_

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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

EU/1/15/1074/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Benepali 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**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 12 (AVEC CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benepali 50 mg solution injectable en stylo prérempli  
étanercept

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

Chaque stylo prérempli contient 50 mg d'étanercept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Se référer à la notice pour les autres possibilités de conservation.

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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

EU/1/15/1074/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Benepali 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**

**BOÎTE INTERMÉDIAIRE DANS LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benepali 50 mg solution injectable en stylo prérempli  
étanercept

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

Chaque stylo prérempli contient 50 mg d'étanercept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

4 stylos préremplis  
Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

Tirer pour ouvrir

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Se référer à la notice pour les autres possibilités de conservation.

Date de mise au rebut : \_\_\_\_\_

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Pays-Bas

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

EU/1/15/1074/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Benepali 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTÉRIEUR (2 STYLOS PRÉREMPLIS DE 50 mg) SANS CADRE BLEU**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benepali 50 mg solution injectable en stylo prérempli  
étanercept

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

Chaque stylo prérempli contient 50 mg d'étanercept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :

Saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

2 stylos préremplis

Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

Ouvrir

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Se référer à la notice pour les autres possibilités de conservation.

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Benepali 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

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

**ÉTIQUETAGE (STYLO PRÉREMPLI DE 50 mg)**

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

Benepali 50 mg solution injectable en stylo prérempli  
étanercept  
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 mL

**6. AUTRES**

**Carte Patient**  
**Benepali**  
**étanercept**

Cette carte contient des informations de sécurité importantes dont vous devez être conscient avant et pendant votre traitement par Benepali. Demandez à votre médecin de vous donner plus d'explications si vous ne comprenez pas cette information.

- Montrez cette carte à tout médecin impliqué dans votre traitement ou celui de votre enfant.

**Infections**

Benepali peut augmenter votre risque d'infection et ces infections peuvent être graves.

- Vous ne devez pas prendre Benepali si vous souffrez d'une infection. Consultez votre médecin si vous avez des doutes.
- Consultez immédiatement un médecin si vous développez des symptômes évocateurs d'une infection tels que de la fièvre, une toux persistante, une perte de poids ou un abattement.
- Vous devez être examiné concernant la tuberculose (TB). Demandez à votre médecin d'enregistrer les dates et les résultats de votre dernier dépistage de la TB ci-dessous :

Test : \_\_\_\_\_ Test : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Résultats : \_\_\_\_\_ Résultats : \_\_\_\_\_

- Veuillez demander à votre médecin de lister tous vos autres médicaments qui pourraient augmenter votre risque d'infection.

_____	_____
_____	_____
_____	_____

**Insuffisance cardiaque congestive**

- Consultez immédiatement un médecin si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque congestive et que vous pensez que vos symptômes (p. ex. essoufflement ou gonflement de vos pieds) s'aggravent, ou encore si des symptômes de ce type surviennent une nouvelle fois.

**Autres informations (veuillez compléter)**

Nom du patient : \_\_\_\_\_

Nom du médecin : \_\_\_\_\_

Numéro de téléphone du médecin : \_\_\_\_\_

- Conservez également cette carte avec vous 2 mois après la dernière dose de Benepali, car des effets indésirables peuvent encore survenir après votre dernière dose de Benepali.

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Benepali 25 mg solution injectable en seringue préremplie étanercept

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une Carte Patient qui contient des informations de sécurité importantes dont vous devez être conscient avant et pendant votre traitement par Benepali.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament a été prescrit pour vous ou un enfant dont vous avez la charge. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de l'enfant dont vous avez la charge.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Benepali et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Benepali
3. Comment utiliser Benepali
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Benepali
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Mode d'emploi (voir au verso)

#### 1. Qu'est-ce que Benepali et dans quel cas est-il utilisé

Benepali contient une substance active appelée étanercept.

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

Chez les adultes (âgés de 18 ans et plus), Benepali peut être utilisé dans le traitement :

- de la **polyarthrite rhumatoïde** modérée à sévère ;
- du **rhumatisme psoriasique** ;
- de la **spondylarthrite axiale** sévère, y compris la **spondylarthrite ankylosante** ;
- du **psoriasis en plaques** modéré ou sévère.

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

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

Benepali 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 et 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 en plaques 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 Benepali

### N'utilisez jamais Benepali

- si vous ou l'enfant dont vous avez la charge êtes **allergique à l'éta nercept** ou à l'un des autres **composants contenus dans ce médicament** (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 de Benepali, 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 Benepali.

- **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 les injections de Benepali et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- **Infections/chirurgie** : Si vous ou l'enfant développez une nouvelle infection, ou devez subir une intervention chirurgicale importante, votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Benepali.
- **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 Benepali.

- **Tuberculose** : Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Benepali, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter Benepali. 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, abattement, 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 commencent le traitement par Benepali. Le traitement par Benepali 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 Benepali.
- **Hépatite C** : Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une hépatite C. Votre médecin peut souhaiter surveiller le traitement par Benepali 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 de Benepali.
- **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 Benepali est un traitement approprié.
- **Insuffisance cardiaque congestive** : Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, car Benepali doit alors être utilisé avec précaution.
- **Cancer** : Avant d'utiliser Benepali, 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 Benepali peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer. Certains enfants ou adolescents qui ont reçu de l'étanercept ou d'autres médicaments qui agissent de la même manière que l'étanercept ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui parfois ont entraîné le décès. Certains patients recevant Benepali ont développé des cancers cutanés. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect ou de toute excroissance sur votre peau ou celle de l'enfant.
- **Varicelle** : Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposé à la varicelle lors de l'utilisation de Benepali. Votre médecin décidera si un traitement préventif de la varicelle est approprié.
- **Abus d'alcool** : Benepali 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** : Benepali 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 le traitement par Benepali.
- **Vaccinations** : Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Benepali. Veuillez consulter votre médecin sur ce point avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner l'enfant.

### Enfants et adolescents

Benepali n'est pas indiqué chez les enfants et 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 Benepali. Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Benepali. Veuillez consulter votre médecin sur ce point avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner l'enfant.

Benepali 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 Benepali**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou l'enfant utilisez ou avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament (y compris la sulfasalazine).

Vous ou l'enfant **ne** devez **pas utiliser** Benepali avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

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

Benepali ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

En cas d'exposition à Benepali 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 d'éta nercept pendant la grossesse, en comparaison avec les mères qui n'avaient pas reçu de l'éta nercept ou d'autres médicaments similaires (anti-TNF). Les types de malformations congénitales rapportés ne présentaient pas de profil particulier. Une autre étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales lorsque la mère avait reçu 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 Benepali reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Benepali ne doivent pas allaiter, car Benepali passe dans le lait maternel.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune information n'est disponible sur les effets de Benepali sur l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

### **Benepali contient du sodium**

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

## **3. Comment utiliser Benepali**

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 de Benepali est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### **Utilisation chez les patients adultes (âgés de 18 ans ou plus)**

#### Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante

La dose habituelle est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine en injection sous-cutanée.

Cependant, votre médecin peut déterminer une autre fréquence d'injection de Benepali.

#### Psoriasis en plaques

La dose habituelle est de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg 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 Benepali et si une reprise du traitement est nécessaire selon votre réponse au traitement. Si Benepali 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 pour 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'éta nercept.

Les patients pédiatriques pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine à l'aide d'une seringue préremplie à dose fixe ou d'un stylo prérempli.

D'autres produits à base d'éta nercept ayant des formes galéniques appropriées pour les 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 usuelle est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine.

Chez les patients atteints de psoriasis à partir de 6 ans et pesant 62,5 kg ou plus, la dose usuelle est de 50 mg et doit être donnée une fois par semaine. Si Benepali 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 fournira des instructions détaillées pour préparer et mesurer la dose adaptée.

### **Mode et voie d'administration**

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

### **Des instructions détaillées sur la manière d'injecter Benepali sont fournies en rubrique 7 « Mode d'emploi ».**

Ne pas mélanger la solution de Benepali 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 Benepali doit être administré.

### **Si vous avez utilisé plus de Benepali que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus de Benepali que vous n'auriez dû (en injectant une trop grande dose en une seule fois, ou en l'utilisant trop fréquemment), veuillez en **parler immédiatement à un médecin ou un pharmacien**. N'oubliez pas de prendre la boîte du médicament avec vous, même si elle est vide.

### **Si vous oubliez d'utiliser Benepali**

Si vous oubliez une dose de Benepali, 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 de dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose oubliée.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser Benepali**

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 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, arrêtez les injections de Benepali. **Veillez en parler immédiatement à votre médecin ou allez au service des urgences de l'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 Benepali, vous devez donc chercher une assistance médicale immédiate.

##### **Effets indésirables graves**

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, vous ou l'enfant pourriez avoir besoin d'une assistance médicale urgente.

- Signes d'**infections graves** (y compris pneumonies, infections des tissus cutanés profonds, infections des articulations et infection du sang), 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 persistante, fièvre, douleurs articulaires ou musculaires, 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 un des signes ci-dessus apparaît, veuillez appeler votre médecin immédiatement ou allez au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Autres effets indésirables

Les effets indésirables connus de Benepali 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 moins fréquentes 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'auto-anticorps).
- **Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)  
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 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 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 ; 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 fréquent ») ; réactions lichénoïdes (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses) ; infections opportunistes (incluant la tuberculose et d'autres infections survenant lorsque la résistance à la maladie est diminuée) ; érythème polymorphe (éruption cutanée inflammatoire) ; vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau) ; lésion des nerfs, y compris syndrome de Guillain-Barré (un état grave pouvant affecter la fonction respiratoire et endommager les organes du corps).
- **Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

Incapacité de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles ; nécrolyse épidermique toxique (syndrome affectant la peau et pouvant être fatal).

- **Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)  
Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; sarcome de Kaposi (un cancer rare lié à l'infection par l'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 musculaire associées à une éruption cutanée) ; listeria (infection bactérienne) ; lésions des filtres très fins à l'intérieur des reins entraînant un mauvais fonctionnement des reins (glomérulonéphrite).

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et adolescents**

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

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Benepali**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la notice de la seringue préremplie après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

Après avoir sorti une seringue du réfrigérateur, **attendez environ 30 minutes afin que la solution de Benepali dans la seringue puisse atteindre la température ambiante**. Ne la chauffez pas d'une autre façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Benepali peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30°C pendant une période unique de 31 jours maximum ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Benepali doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 31 jours suivant le retrait du réfrigérateur. Il est recommandé de noter à quelle date Benepali est retiré du réfrigérateur et à quelle date Benepali doit être jeté (au maximum 31 jours après le retrait du réfrigérateur).

Examinez la solution contenue dans la seringue. Elle doit être limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle, et peut contenir des petites particules blanches ou de protéines presque transparentes. Cet aspect est normal pour Benepali. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution 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 Benepali

- La substance active est l'étanercept. Chaque seringue préremplie contient 25 mg d'étanercept.
- Les autres composants sont : saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Benepali contient du sodium »).

### Qu'est-ce que Benepali et contenu de l'emballage extérieur

Benepali est fourni sous forme de seringue préremplie contenant une solution injectable limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle (injection).

Benepali est disponible en conditionnements contenant 4 seringues préremplies, en conditionnements multiples comprenant 2 boîtes, chacune contenant 4 seringues préremplies, et en conditionnements multiples comprenant 6 boîtes, chacune contenant 4 seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

### Fabricant

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Pays-Bas

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

#### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

#### **България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

#### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

#### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

#### **Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

#### **Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**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. Mode d'emploi

Veillez lire attentivement le mode d'emploi avant de commencer à utiliser Benepali ainsi qu'à chaque fois que vous recevez un renouvellement de votre ordonnance. De nouvelles informations pourraient être disponibles.

- **N'essayez pas** de vous administrer vous-même l'injection avant que votre médecin ou votre infirmier/ère ne vous ait montré comment procéder à l'injection.

**Une seringue préremplie à usage unique contient une dose de 25 mg de Benepali.**

Choisissez une surface de travail propre et bien éclairée et rassemblez tout l'équipement dont vous aurez besoin :

- **Une nouvelle seringue préremplie de Benepali**



- **Ne secouez pas** la seringue préremplie.

**Non compris dans l'emballage :**

- **1 tampon alcoolisé, compresse et pansement**



- **Conteneur pour objets tranchants**



### A. Avant de commencer

#### 1. Examinez la seringue préremplie :

**Contrôlez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie.**

- **N'utilisez pas** la seringue préremplie si la date de péremption est dépassée.
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie si celle-ci est tombée sur une surface dure. Des composants à l'intérieur de la seringue préremplie pourraient être brisés.
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie si le capuchon de l'aiguille manque ou n'est pas solidement attaché.

#### 2. Examinez la solution :

**Contrôlez le médicament dans la seringue préremplie.**

Le médicament doit être limpide à légèrement opalescent, incolore ou jaune pâle, et peut contenir des petites particules de protéines blanches ou presque transparentes.

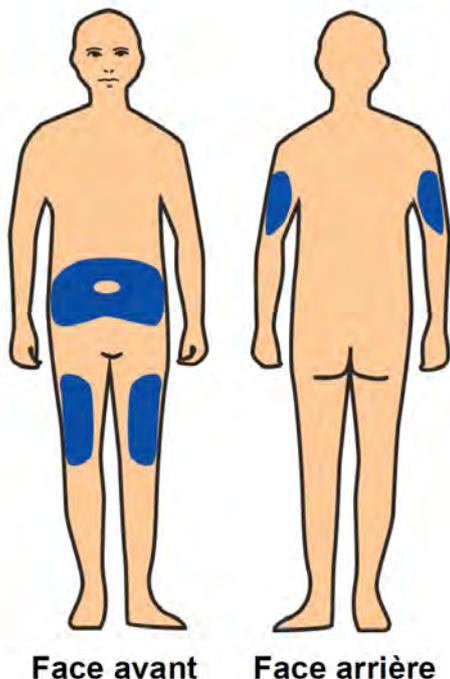
- **N'utilisez pas** la solution si elle est de couleur anormale, trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes.

**3. Laissez le médicament atteindre la température ambiante :**  
**Retirez une seringue préremplie du réfrigérateur et laissez-la venir à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant de procéder à l'injection.**

Ceci est important afin de rendre l'injection du médicament plus facile et plus confortable.

- **Ne retirez pas** le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à procéder à l'injection.
- **N'utilisez pas** de sources de chaleur pour réchauffer Benepali (p. ex. dans un micro-ondes ou dans de l'eau chaude).

**4. Choix du site d'injection :**



**La seringue préremplie de Benepali est prévue pour une injection sous-cutanée. Le médicament doit être injecté dans la cuisse, l'abdomen ou la zone arrière du haut des bras (voir image à gauche).**

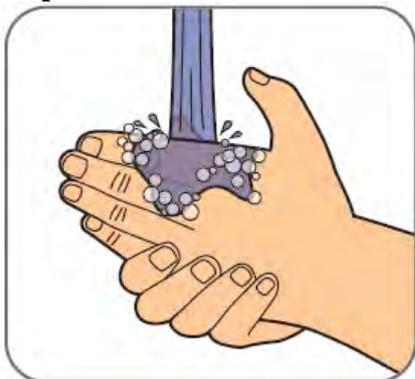
**Changez de site à chaque injection.**

Si vous faites l'injection dans l'abdomen, choisissez un site situé au moins à 5 cm du nombril.

- **Ne faites pas** l'injection dans des régions où la peau est rouge, indurée, contusionnée ou sensible.
- **Ne faites pas** l'injection dans des cicatrices ou des vergetures.
- Si vous avez un psoriasis, **ne faites pas** l'injection directement dans les régions où la peau est bombée, épaisse, rouge ou couverte d'écailles ou présente des lésions.

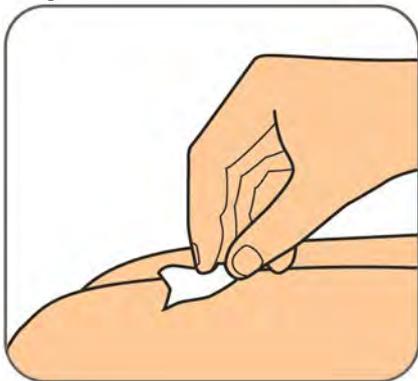
**B. Étapes de l'injection**

**Étape 1 :**



**Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.**

### Étape 2 :

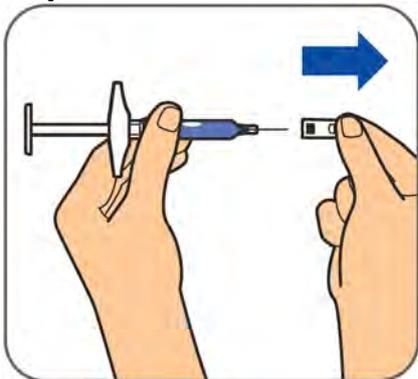


**Nettoyez la peau au site d'injection avec un tampon alcoolisé.**

Voir « Choix du site d'injection » pour des conseils sur le choix du site d'injection.

- **Ne touchez plus** cette zone avant de faire l'injection.

### Étape 3 :



**Retirez le capuchon de l'aiguille et jetez-le dans la poubelle ou le conteneur à objets tranchants.**

Voir « Choix du site d'injection » pour des conseils sur le choix du site d'injection.

- **Veillez à ne pas tordre ou plier** le capuchon de l'aiguille lors de son retrait, car ceci pourrait endommager l'aiguille.
- **Ne touchez pas** la tige du piston en retirant le capuchon de l'aiguille.
- **Ne remettez jamais le capuchon sur l'aiguille.**

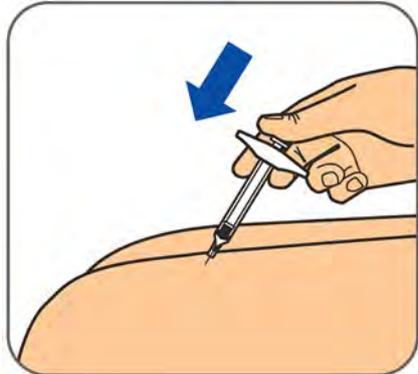
### Étape 4 :



**Pincez doucement la peau au site d'injection. Maintenez la seringue préremplie à un angle de 45° par rapport à la peau. D'un mouvement rapide, comme un lancer de fléchette, enfoncez entièrement l'aiguille dans la peau.**

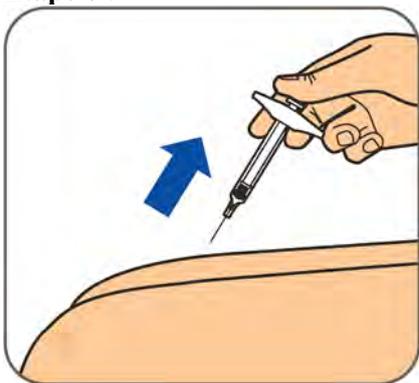
Vous pouvez relâcher la peau pincée après l'insertion complète de l'aiguille.

### Étape 5 :



**Enfoncez doucement le piston pour injecter la totalité de la solution de Benepali.**

### Étape 6 :



Lorsque la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau en veillant à conserver le même angle que lors de son introduction.

- **Ne remettez jamais** le capuchon sur l'aiguille. Remettre le capuchon pourrait causer une blessure par piqûre d'aiguille.

### Élimination :



**Jetez la seringue complète dans un conteneur pour objets tranchants conforme.**

Vérifiez avec votre professionnel de la santé quelles sont les instructions pour l'élimination correcte d'un conteneur pour objets tranchants. Vous pouvez acheter des conteneurs pour objets tranchants dans votre pharmacie locale.

- **Ne jetez pas** les conteneurs pour objets tranchants avec les ordures ménagères.
- **Ne les mettez pas** au recyclage.
- **Ne réutilisez pas** la seringue préremplie de Benepali.
- **Tenez toujours le conteneur hors de la vue et de la portée des enfants.**

### C. Soins à apporter au site d'injection

Si un saignement survient au site d'injection, appliquez un tampon de gaze sur le site d'injection.

- **Ne frottez pas** le site d'injection.

Si vous le désirez, vous pouvez recouvrir le site d'injection d'un pansement.

## Notice : Information de l'utilisateur

### Benepali 50 mg solution injectable en seringue préremplie étanercept

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une Carte Patient qui contient des informations de sécurité importantes dont vous devez être conscient avant et pendant votre traitement par Benepali.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament a été prescrit pour vous ou un enfant dont vous avez la charge. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de l'enfant dont vous avez la charge.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Benepali et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Benepali
3. Comment utiliser Benepali
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Benepali
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Mode d'emploi (voir au verso)

#### 1. Qu'est-ce que Benepali et dans quel cas est-il utilisé

Benepali contient une substance active appelée étanercept.

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

Chez les adultes (âgés de 18 ans et plus), Benepali peut être utilisé dans le traitement :

- de la **polyarthrite rhumatoïde** modérée à sévère ;
- du **rhumatisme psoriasique** ;
- de la **spondylarthrite axiale** sévère, y compris la **spondylarthrite ankylosante** ;
- du **psoriasis en plaques** modéré ou sévère.

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

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

Benepali 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 et 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 en plaques 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 Benepali

### N'utilisez jamais Benepali

- si vous ou l'enfant dont vous avez la charge êtes **allergique à l'étanercept** ou à l'un des autres **composants contenus dans ce médicament** (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 de Benepali, 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 Benepali.

- **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 les injections de Benepali et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- **Infections/chirurgie** : Si vous ou l'enfant développez une nouvelle infection, ou devez subir une intervention chirurgicale importante, votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Benepali.
- **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 suivre l'enfant pour détecter la présence d'éventuelles infections après que vous ayez arrêté de prendre Benepali.

- **Tuberculose :** Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Benepali, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter Benepali. 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, abattement, 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 commencent le traitement par Benepali. Le traitement par Benepali 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 Benepali.
- **Hépatite C :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une hépatite C. Votre médecin peut souhaiter surveiller le traitement par Benepali 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 de Benepali.
- **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 Benepali est un traitement approprié.
- **Insuffisance cardiaque congestive :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, car Benepali doit alors être utilisé avec précaution.
- **Cancer :** Avant d'utiliser Benepali, 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 Benepali peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer. Certains enfants ou adolescents qui ont reçu de l'étanercept ou d'autres médicaments qui agissent de la même manière que l'étanercept ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui parfois ont entraîné le décès. Certains patients recevant Benepali ont développé des cancers cutanés. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect ou de toute excroissance sur votre peau ou celle de l'enfant.
- **Varicelle :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposé à la varicelle lors de l'utilisation de Benepali. Votre médecin décidera si un traitement préventif de la varicelle est approprié.
- **Abus d'alcool :** Benepali 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 :** Benepali 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 le traitement par Benepali.
- **Vaccinations :** Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Benepali. Veuillez consulter votre médecin sur ce point avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner l'enfant.

### Enfants et adolescents

Benepali ne doit pas être utilisé 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 Benepali. Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Benepali. Veuillez consulter votre médecin sur ce point avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner l'enfant.

Benepali 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 Benepali**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou l'enfant utilisez ou avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament (y compris la sulfasalazine).

Vous ou l'enfant **ne** devez **pas utiliser** Benepali avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

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

Benepali ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

En cas d'exposition à Benepali 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 d'étanercept pendant la grossesse, en comparaison avec les mères qui n'avaient pas reçu de l'étanercept ou d'autres médicaments similaires (anti-TNF). Les types de malformations congénitales rapportés ne présentaient pas de profil particulier. Une autre étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales lorsque la mère avait reçu de l'étanercept 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 Benepali reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Benepali ne doivent pas allaiter, car Benepali passe dans le lait maternel.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune information n'est disponible sur les effets de Benepali sur l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

### **Benepali contient du sodium**

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

## **3. Comment utiliser Benepali**

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 de Benepali est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### **Utilisation chez les patients adultes (âgés de 18 ans ou plus)**

#### Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante

La dose habituelle est de 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée.

Cependant, votre médecin peut déterminer une autre fréquence d'injection de Benepali.

#### Psoriasis en plaques

La dose habituelle est de 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg deux fois par semaine peuvent être administrés jusqu'à 12 semaines, suivis par 50 mg une fois par semaine.

Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez utiliser Benepali et si une reprise du traitement est nécessaire selon votre réponse au traitement. Si Benepali 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 pour 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'éta nercept.

Les patients pédiatriques pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine à l'aide d'une seringue préremplie à dose fixe ou d'un stylo prérempli.

D'autres produits à base d'éta nercept ayant des formes galéniques appropriées pour les 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 usuelle est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine.

Chez les patients atteints de psoriasis à partir de 6 ans et pesant 62,5 kg ou plus, la dose usuelle est de 50 mg et doit être donnée une fois par semaine. Si Benepali 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 fournira des instructions détaillées pour préparer et mesurer la dose adaptée.

### **Mode et voie d'administration**

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

### **Des instructions détaillées sur la manière d'injecter Benepali sont fournies en rubrique 7 « Mode d'emploi ».**

Ne pas mélanger la solution de Benepali 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 Benepali doit être administré.

### **Si vous avez utilisé plus de Benepali que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus de Benepali que vous n'auriez dû (en injectant une trop grande dose en une seule fois, ou en l'utilisant trop fréquemment), veuillez en **parler immédiatement à un médecin ou un pharmacien**. N'oubliez pas de prendre la boîte du médicament avec vous, même si elle est vide.

### **Si vous oubliez d'utiliser Benepali**

Si vous oubliez une dose de Benepali, 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 de dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose oubliée.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Benepali**

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 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, arrêtez les injections de Benepali. **Veillez en parler immédiatement à votre médecin ou allez au service des urgences de l'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 Benepali, vous devez donc chercher une assistance médicale immédiate.

### **Effets indésirables graves**

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, vous ou l'enfant pourriez avoir besoin d'une assistance médicale urgente.

- Signes d'**infections graves** (y compris pneumonies, infections des tissus cutanés profonds, infections des articulations et infection du sang), 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 persistante, fièvre, douleurs articulaires ou musculaires, 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 un des signes ci-dessus apparaît, veuillez appeler votre médecin immédiatement ou allez au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

#### Autres effets indésirables

Les effets indésirables connus de Benepali 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 moins fréquentes 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'auto-anticorps).
- **Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)  
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 cutané (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 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 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 ; 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 fréquent ») ; réactions lichénoïdes (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses) ; infections opportunistes (incluant la tuberculose et d'autres infections survenant lorsque la résistance à la maladie est diminuée) ; érythème polymorphe (éruption cutanée inflammatoire) ; vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau) ; lésion des nerfs, y compris syndrome de Guillain-Barré (un état grave pouvant affecter la fonction respiratoire et endommager les organes du corps).
- **Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)  
Incapacité de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles ; nécrolyse

épidermique toxique (syndrome affectant la peau et pouvant être fatal).

- **Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)  
Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; sarcome de Kaposi (un cancer rare lié à l'infection par l'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 musculaire associées à une éruption cutanée) ; listeria (infection bactérienne) ; lésions des filtres très fins à l'intérieur des reins entraînant un mauvais fonctionnement des reins (glomérulonéphrite).

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et adolescents**

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

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Benepali**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la notice de la seringue préremplie après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

Après avoir sorti une seringue du réfrigérateur, **attendez environ 30 minutes afin que la solution de Benepali dans la seringue puisse atteindre la température ambiante**. Ne la chauffez pas d'une autre façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Benepali peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30°C pendant une période unique de 31 jours maximum ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Benepali doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 31 jours suivant le retrait du réfrigérateur. Il est recommandé de noter à quelle date Benepali est retiré du réfrigérateur et à quelle date Benepali doit être jeté (au maximum 31 jours après le retrait du réfrigérateur).

Examinez la solution contenue dans la seringue. Elle doit être limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle, et peut contenir des petites particules blanches ou de protéines presque transparentes. Cet aspect est normal pour Benepali. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution 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 Benepali

- La substance active est l'étanercept. Chaque seringue préremplie contient 50 mg d'étanercept.
- Les autres composants sont : saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Benepali contient du sodium »).

### Qu'est-ce que Benepali et contenu de l'emballage extérieur

Benepali est fourni sous forme de seringue préremplie contenant une solution injectable limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle (injection).

Benepali est disponible en conditionnements contenant 4 seringues préremplies et en conditionnement multiples de 3 boîtes contenant chacune 4 seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

### Fabricant

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Pays-Bas

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

#### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

#### **България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

#### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

#### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

#### **Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

#### **Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

#### **Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

#### **Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**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. Mode d'emploi

Veillez lire attentivement le mode d'emploi avant de commencer à utiliser Benepali ainsi qu'à chaque fois que vous recevez un renouvellement de votre ordonnance. De nouvelles informations pourraient être disponibles.

- **N'essayez pas** de vous administrer vous-même l'injection avant que votre médecin ou votre infirmier/ère ne vous ait montré comment procéder à l'injection.

**Une seringue préremplie à usage unique contient une dose de 50 mg de Benepali.**

Choisissez une surface de travail propre et bien éclairée et rassemblez tout l'équipement dont vous aurez besoin :

- **Une nouvelle seringue préremplie de Benepali**



- **Ne secouez pas** la seringue préremplie.

**Non compris dans l'emballage :**

- **1 tampon alcoolisé, compresse et pansement**



- **Conteneur pour objets tranchants**



### A. Avant de commencer

#### 1. Examinez la seringue préremplie :

**Contrôlez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie.**

- **N'utilisez pas** la seringue préremplie si la date de péremption est dépassée.
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie si celle-ci est tombée sur une surface dure. Des composants à l'intérieur de la seringue préremplie pourraient être brisés.
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie si le capuchon de l'aiguille manque ou n'est pas solidement attaché.

#### 2. Examinez la solution :

**Contrôlez le médicament dans la seringue préremplie.**

Le médicament doit être limpide à légèrement opalescent, incolore ou jaune pâle, et peut contenir des petites particules de protéines blanches ou presque transparentes.

- **N'utilisez pas** la solution si elle est de couleur anormale, trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes.

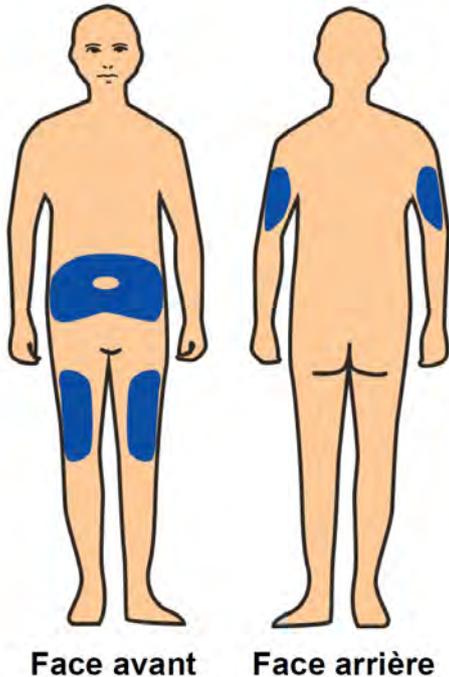
**3. Laissez le médicament atteindre la température ambiante :**

**Retirez une seringue préremplie du réfrigérateur et laissez-la venir à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant de procéder à l'injection.**

Ceci est important afin de rendre l'injection du médicament plus facile et plus confortable.

- **Ne retirez pas** le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à procéder à l'injection.
- **N'utilisez pas** de sources de chaleur pour réchauffer Benepali (p. ex. dans un micro-ondes ou dans de l'eau chaude).

**4. Choix du site d'injection :**



**La seringue préremplie de Benepali est prévue pour une injection sous-cutanée. Le médicament doit être injecté dans la cuisse, l'abdomen ou la zone arrière du haut des bras (voir image à gauche).**

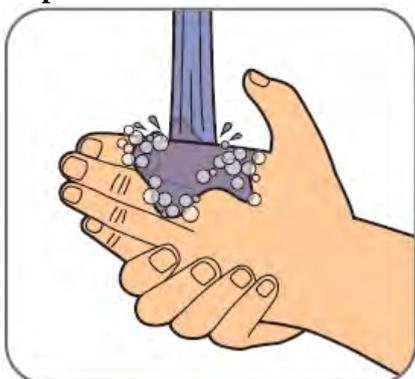
**Changez de site à chaque injection.**

Si vous faites l'injection dans l'abdomen, choisissez un site situé au moins à 5 cm du nombril.

- **Ne faites pas** l'injection dans des régions où la peau est rouge, indurée, contusionnée ou sensible.
- **Ne faites pas** l'injection dans des cicatrices ou des vergetures.
- Si vous avez un psoriasis, **ne faites pas** l'injection directement dans les régions où la peau est bombée, épaisse, rouge ou couverte d'écailles ou présente des lésions.

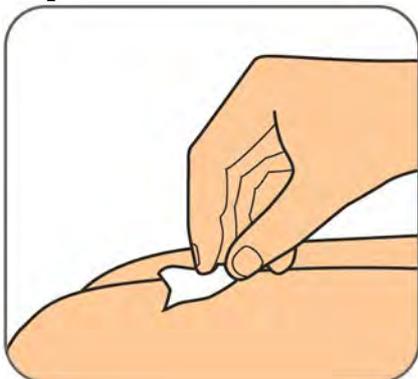
## B. Étapes de l'injection

### Étape 1 :



Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.

### Étape 2 :

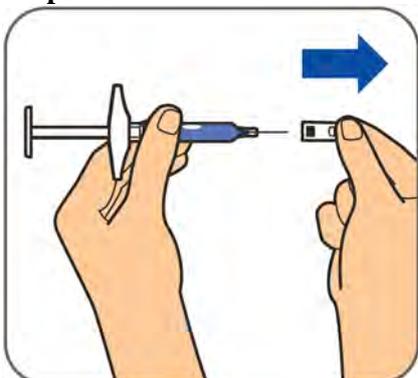


Nettoyez la peau au site d'injection avec un tampon alcoolisé.

Voir « Choix du site d'injection » pour des conseils sur le choix du site d'injection.

- **Ne touchez plus** cette zone avant de faire l'injection.

### Étape 3 :



Retirez le capuchon de l'aiguille et jetez-le dans la poubelle ou le conteneur à objets tranchants.

Voir « Choix du site d'injection » pour des conseils sur le choix du site d'injection.

- **Veillez à ne pas** tordre ou plier le capuchon de l'aiguille lors de son retrait, car ceci pourrait endommager l'aiguille.
- **Ne touchez pas** la tige du piston en retirant le capuchon de l'aiguille.
- **Ne remettez jamais le capuchon sur l'aiguille.**

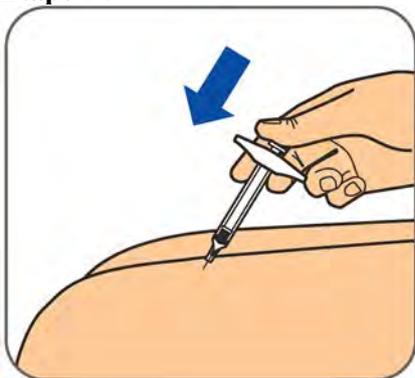
### Étape 4 :



Pincez doucement la peau au site d'injection. Maintenez la seringue préremplie à un angle de 45° par rapport à la peau. D'un mouvement rapide, comme un lancer de fléchette, enfoncez entièrement l'aiguille dans la peau.

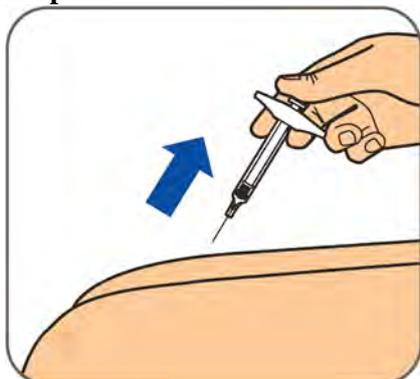
Vous pouvez relâcher la peau pincée après l'insertion complète de l'aiguille.

### Étape 5 :



**Enfoncez doucement le piston pour injecter la totalité de la solution de Benepali.**

### Étape 6 :



**Lorsque la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau en veillant à conserver le même angle que lors de son introduction.**

- **Ne remettez jamais** le capuchon sur l'aiguille. Remettre le capuchon pourrait causer une blessure par piqûre d'aiguille.

### Élimination :



**Jetez la seringue complète dans un conteneur pour objets tranchants conforme.**

Vérifiez avec votre professionnel de la santé quelles sont les instructions pour l'élimination correcte d'un conteneur pour objets tranchants. Vous pouvez acheter des conteneurs pour objets tranchants dans votre pharmacie locale.

- **Ne jetez pas** les conteneurs pour objets tranchants avec les ordures ménagères.
- **Ne les mettez pas** au recyclage.
- **Ne réutilisez pas** la seringue préremplie de Benepali.
- **Tenez toujours le conteneur hors de la vue et de la portée des enfants.**

### C. Soins à apporter au site d'injection

Si un saignement survient au site d'injection, appliquez un tampon de gaze sur le site d'injection.

- **Ne frottez pas** le site d'injection.

Si vous le désirez, vous pouvez recouvrir le site d'injection d'un pansement.

## Notice : Information de l'utilisateur

### Benepali 50 mg solution injectable en stylo prérempli étanercept

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une Carte Patient qui contient des informations importantes de sécurité dont vous devez être conscient avant et pendant votre traitement par Benepali.
- Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- 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 que Benepali et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Benepali
3. Comment utiliser Benepali
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Benepali
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Mode d'emploi (voir au verso)

#### 1. Qu'est-ce que Benepali et dans quel cas est-il utilisé

Benepali contient une substance active appelée étanercept.

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

Chez les adultes (âgés de 18 ans et plus), Benepali peut être utilisé dans le traitement :

- de la **polyarthrite rhumatoïde** modérée à sévère ;
- du **rhumatisme psoriasique** ;
- de la **spondylarthrite axiale** sévère, y compris la **spondylarthrite ankylosante** ;
- du **psoriasis en plaques** modéré ou sévère.

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

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

Benepali 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 et 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 en plaques 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 Benepali

### N'utilisez jamais Benepali

- si vous ou l'enfant dont vous avez la charge êtes **allergique à l'éta nercept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament** (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 de Benepali 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, parlez-en 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 Benepali.

- **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 les injections de Benepali et contactez immédiatement votre médecin traitant.
- **Infections/chirurgie** : Si vous ou l'enfant développez une nouvelle infection, ou devez subir une intervention chirurgicale importante, votre médecin pourrait souhaiter surveiller le traitement par Benepali.
- **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 Benepali.

- **Tuberculose :** Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Benepali, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter Benepali. 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, abattement, 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 commencent le traitement par Benepali. Le traitement par Benepali 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 Benepali.
- **Hépatite C :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez une hépatite C. Votre médecin peut souhaiter surveiller le traitement par Benepali 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 de Benepali.
- **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 Benepali est un traitement approprié.
- **Insuffisance cardiaque congestive :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant avez des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, car Benepali doit alors être utilisé avec précaution.
- **Cancer :** Avant d'utiliser Benepali, 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 Benepali peuvent présenter un risque accru de développer un lymphome ou un autre cancer. Certains enfants ou adolescents qui ont reçu de l'étanercept ou d'autres médicaments qui agissent de la même manière que l'étanercept ont développé des cancers, incluant des types de cancers peu communs, qui parfois ont entraîné le décès. Certains patients recevant Benepali ont développé des cancers cutanés. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect ou de toute excroissance sur votre peau ou celle de l'enfant.
- **Varicelle :** Veuillez informer votre médecin si vous ou l'enfant êtes exposé à la varicelle lors de l'utilisation de Benepali. Votre médecin décidera si un traitement préventif de la varicelle est approprié.
- **Abus d'alcool :** Benepali 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 :** Benepali 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 le traitement par Benepali.
- **Vaccinations :** Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Benepali. Veuillez consulter votre médecin sur ce point avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner l'enfant.

### Enfants et adolescents

Benepali n'est pas indiqué chez les enfants et 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 Benepali. Certains vaccins, tels que le vaccin oral contre la

poliomyélite, ne doivent pas être administrés lors du traitement par Benepali. Veuillez consulter votre médecin sur ce point avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner l'enfant.

Benepali 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 Benepali**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou l'enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament (y compris la sulfasalazine).

Vous ou l'enfant **ne devez pas utiliser** Benepali avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

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

Benepali ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

En cas d'exposition à Benepali 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 d'étanercept pendant la grossesse, en comparaison avec les mères qui n'avaient pas reçu de l'étanercept ou d'autres médicaments similaires (anti-TNF). Les types de malformations congénitales rapportés ne présentaient pas de profil particulier. Une autre étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales lorsque la mère avait reçu de l'étanercept 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 Benepali reçu pendant la grossesse (pour plus d'informations, voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Les femmes utilisant Benepali ne doivent pas allaiter, car Benepali passe dans le lait maternel.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune information n'est disponible sur les effets de Benepali sur l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

### **Benepali contient du sodium**

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

## **3. Comment utiliser Benepali**

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 de Benepali est trop fort ou trop faible, veuillez le signaler à votre médecin ou pharmacien.

### **Utilisation chez les patients adultes (âgés de 18 ans ou plus)**

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante

La dose habituelle est de 50 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée.

Cependant, votre médecin peut déterminer une autre fréquence d'injection de Benepali.

### Psoriasis en plaques

La dose habituelle est de 50 mg une fois par semaine.

Toutefois, 50 mg deux fois par semaine peuvent être administrés jusqu'à 12 semaines, suivis par 50 mg une fois par semaine.

Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez utiliser Benepali et si une reprise du traitement est nécessaire selon votre réponse au traitement. Si Benepali 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'éтанercept.

Les patients pédiatriques pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine à l'aide d'une seringue préremplie à dose fixe ou d'un stylo prérempli.

D'autres produits à base d'éтанercept ayant des formes galéniques appropriées pour les 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 usuelle est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine.

Chez les patients atteints de psoriasis à partir de 6 ans et pesant 62,5 kg ou plus, la dose usuelle est de 50 mg et doit être donnée une fois par semaine. Si Benepali 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 fournira des instructions détaillées pour préparer et mesurer la dose adaptée.

### **Mode et voie d'administration**

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

**Des instructions détaillées sur la manière d'injecter Benepali sont fournies en rubrique 7 « Mode d'emploi ».** Ne pas mélanger la solution de Benepali 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 Benepali doit être administré.

### **Si vous avez utilisé plus de Benepali que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus de Benepali que vous n'auriez dû (en injectant une trop grande dose en une seule fois, ou en l'utilisant trop fréquemment), veuillez **en parler immédiatement à un médecin ou un pharmacien**. N'oubliez pas de prendre la boîte du médicament avec vous, même si elle est vide.

### **Si vous oubliez d'utiliser Benepali**

Si vous oubliez une dose de Benepali, 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 de dose double (deux

doses le même jour) pour compenser la dose oubliée.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Benepali**

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 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, arrêtez les injections de Benepali. **Veillez en parler immédiatement à votre médecin ou allez au service des urgences de l'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 Benepali, vous devez donc chercher une assistance médicale immédiate.

### **Effets indésirables graves**

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, vous ou l'enfant pouvez avoir besoin d'une assistance médicale urgente.

- Signes d'**infections graves**, (y compris pneumonies, infections des tissus cutanés profonds, infections des articulations et infection du sang), 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 persistante, fièvre, douleurs articulaires ou musculaires ou fatigue ;
- Signes d'une **inflammation des vaisseaux sanguins**, tels que douleur, fièvre, rougeur ou sensation de chaleur de la peau, ou démangeaisons.

Ce sont des effets indésirables rares ou peu fréquents, mais ce sont des affections graves (pouvant être

fatales dans de rares cas). Si ces signes apparaissent, veuillez appeler votre médecin immédiatement, ou allez au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Autres effets indésirables

Les effets indésirables connus de Benepali 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 moins fréquentes 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'auto-anticorps).
- **Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)  
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 cutané (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 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 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 ; 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 fréquent ») ; réactions lichénoïdes (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses) ; infections opportunistes (incluant la tuberculose et d'autres infections survenant lorsque la résistance à la maladie est diminuée) ; érythème polymorphe (éruption cutanée inflammatoire) ; vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau) ; lésion des nerfs, y compris syndrome de Guillain-Barré (un état grave pouvant affecter la fonction respiratoire et endommager les organes du corps).
- **Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)  
Incapacité de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines essentielles ; nécrolyse épidermique toxique (syndrome affectant la peau et pouvant être fatal).

- **Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer cutané) ; sarcome de Kaposi (un cancer rare lié à l'infection par l'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 musculaire associées à une éruption cutanée) ; listeria (infection bactérienne) ; lésions des filtres très fins à l'intérieur des reins entraînant un mauvais fonctionnement des reins (glomérulonéphrite).

### Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et adolescents

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

### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le **système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Benepali

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la notice du stylo prérempli après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

Après avoir sorti un stylo prérempli du réfrigérateur, **attendez environ 30 minutes afin que la solution de Benepali dans le stylo puisse atteindre la température ambiante**. Ne le chauffez pas d'une autre façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Benepali peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30°C pendant une période unique de 31 jours maximum ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Benepali doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 31 jours suivant le retrait du réfrigérateur. Il est recommandé de noter à quelle date Benepali est retiré du réfrigérateur et à quelle date Benepali doit être jeté (au maximum 31 jours après le retrait du réfrigérateur).

Examinez la solution dans le stylo en regardant par la fenêtre d'inspection translucide. La solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle, et peut contenir des petites particules de protéines blanches ou presque transparentes. Cet aspect est normal pour Benepali. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution 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 Benepali

- La substance active est l'étanercept. Chaque stylo prérempli contient 50 mg d'étanercept.
- Les autres composants sont : saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Benepali contient du sodium »).

### Qu'est-ce que Benepali et contenu de l'emballage extérieur

Benepali est fourni sous la forme d'une solution injectable dans un stylo prérempli (solution pour injection). Le stylo contient une solution injectable limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle (injection).

Benepali est disponible en conditionnements contenant 4 stylos préremplis et en conditionnement multiples de 3 boîtes contenant chacune 4 stylos préremplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

### Fabricant

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Pays-Bas

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

#### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

#### **България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

#### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

#### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

#### **Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

#### **Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

#### **Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

#### **Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**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. Mode d'emploi

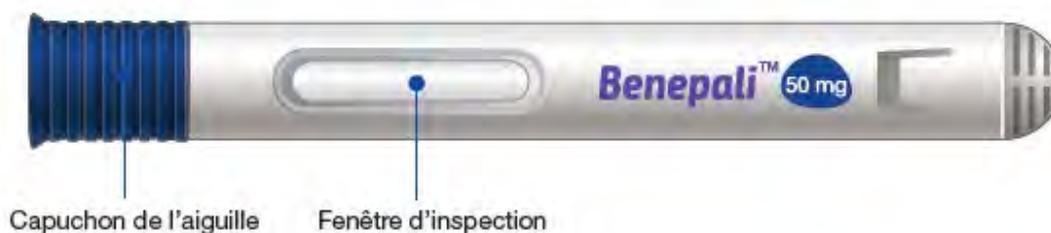
Veillez lire attentivement le mode d'emploi avant de commencer à utiliser Benepali ainsi qu'à chaque fois que vous recevez un renouvellement de votre ordonnance. Il pourrait y avoir de nouvelles informations.

- **N'essayez pas** de vous administrer vous-même l'injection avant que votre médecin ou votre infirmier/ère ne vous ait montré comment procéder à l'injection.

**Un stylo prérempli à usage unique contient une dose de 50 mg de Benepali.**

Choisissez une surface de travail propre et bien éclairée et rassemblez tout l'équipement dont vous aurez besoin :

- **Un nouveau stylo prérempli de Benepali**



- **Ne secouez pas** le stylo prérempli.

**Non compris dans l'emballage :**

- **1 tampon alcoolisé, compresse et pansement**



- **Conteneur pour objets tranchants**



### A. Avant de commencer

#### 1. Examinez le stylo prérempli :

**Contrôlez la date de péremption sur l'étiquette du stylo prérempli.**

- **N'utilisez pas** le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée.
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli si celui-ci est tombé sur une surface dure. Des composants à l'intérieur du stylo prérempli pourraient être brisés.
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli si le capuchon de l'aiguille manque ou n'est pas solidement attaché.

#### 2. Examinez la solution :

**Contrôlez le médicament à travers la fenêtre d'inspection.**

Le médicament doit être limpide à légèrement opalescent, incolore ou jaune pâle, et peut contenir des petites particules de protéines blanches ou presque transparentes.

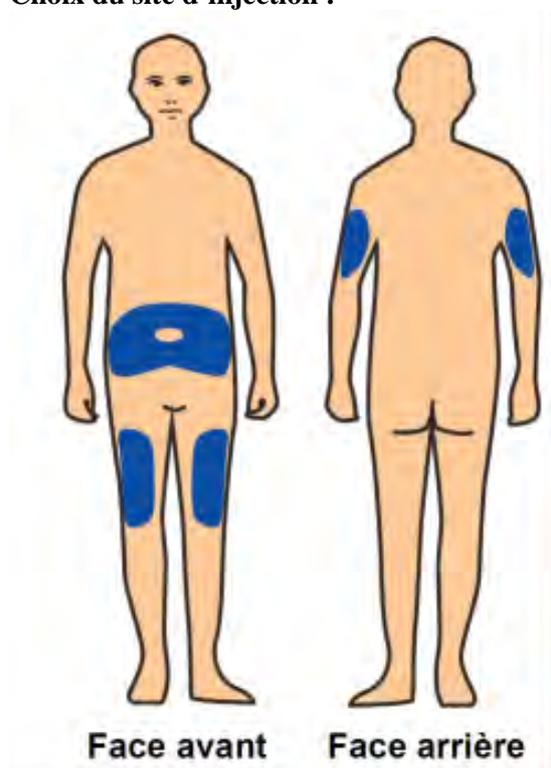
- **N'utilisez pas la solution si elle est de couleur anormale, trouble ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes.**

**3. Laissez le médicament atteindre la température ambiante :**  
**Retirez un stylo prérempli du réfrigérateur et laissez-le venir à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant de procéder à l'injection.**

Ceci est important afin de rendre l'injection du médicament plus facile et plus confortable.

- **Ne retirez pas** le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à procéder à l'injection.
- **N'utilisez pas** de sources de chaleur pour réchauffer Benepali (p. ex. dans un micro-ondes ou dans de l'eau chaude).

**4. Choix du site d'injection :**



**Le stylo prérempli de Benepali est prévu pour une injection sous-cutanée. Le médicament doit être injecté dans la cuisse, l'abdomen ou la zone arrière du haut des bras (voir image à gauche).**

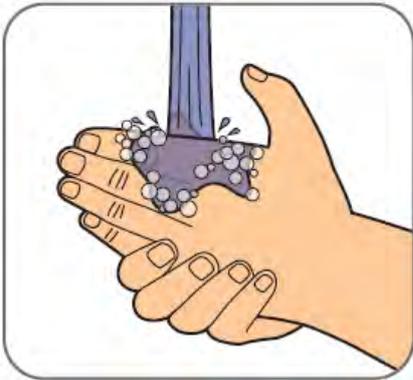
**Changez de site à chaque injection.**

Si vous faites l'injection dans l'abdomen, choisissez un site situé au moins à 5 cm du nombril.

- **Ne faites pas** l'injection dans des régions où la peau est rouge, indurée, contusionnée ou sensible.
- **Ne faites pas** l'injection dans des cicatrices ou des vergetures.
- Si vous avez un psoriasis, **ne faites pas** l'injection directement dans les régions où la peau est bombée, épaisse, rouge ou couverte d'écailles ou présente des lésions.

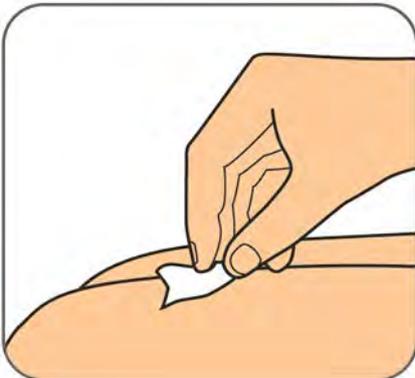
## B. Étapes de l'injection

### Étape 1 :



**Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.**

### Étape 2 :

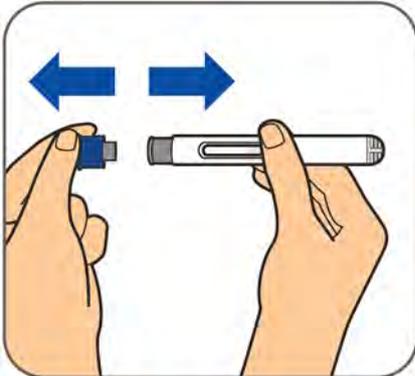


**Nettoyez la peau au site d'injection avec un tampon alcoolisé.**

Voir « Choix du site d'injection » pour des conseils sur le choix du site d'injection.

- **Ne touchez plus** cette zone avant de faire l'injection.

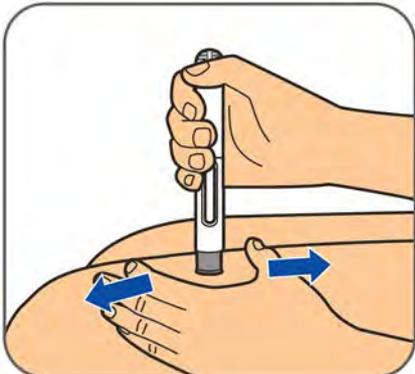
### Étape 3 :



**Retirez le capuchon de l'aiguille en le tirant dans l'axe et jetez-le dans la poubelle ou le conteneur à objets tranchants.**

- **Veillez à ne pas** tordre ou plier le capuchon de l'aiguille lors de son retrait, car ceci pourrait endommager l'aiguille. **Ne remettez pas** le capuchon sur l'aiguille.
- **Ne remettez jamais** le capuchon sur l'aiguille.

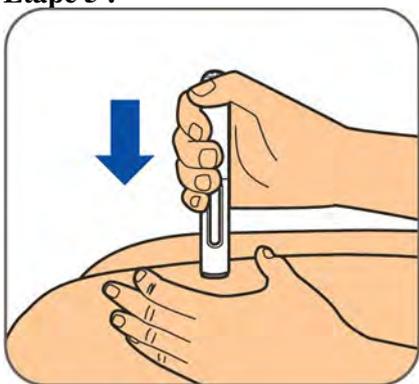
### Étape 4 :



**Étirez doucement la peau au site d'injection propre. Positionnez le stylo prérempli à approximativement 90° par rapport à la peau.**

- **Ne pincez pas** la peau.
- Étirer la peau crée une surface ferme.

### Étape 5 :



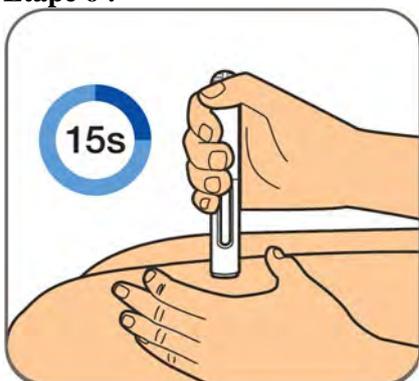
**Appuyez fermement le stylo prérempli sur le site pour lancer l'injection.**

Le dispositif émettra un clic lorsque l'injection commence.

**Maintenez le stylo prérempli fermement appliqué sur le site.**

Le dispositif émettra un deuxième clic.

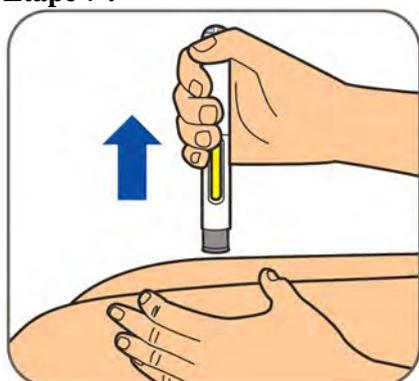
### Étape 6 :



**Après le deuxième clic, comptez doucement jusqu'à 15 afin d'être sûr que l'injection est terminée.**

- **Ne relâchez pas** la pression sur le site d'injection avant la fin de l'injection.
- **Ne faites pas bouger** le stylo prérempli pendant l'injection.

### Étape 7 :



**Retirez le stylo vide de la peau.**

L'aiguille sera entièrement recouverte par l'embout de protection de l'aiguille.

**Contrôlez l'apparition de la tige jaune du piston dans la fenêtre pour confirmer que la dose a été entièrement administrée.**

### Élimination :



**Jetez le stylo vide dans un conteneur pour objets tranchants conforme.**

Vérifiez avec votre professionnel de la santé quelles sont les instructions pour l'élimination correcte d'un conteneur pour objets tranchants. Vous pouvez acheter des conteneurs pour objets tranchants dans votre pharmacie locale.

- **Ne jetez pas** les conteneurs pour objets tranchants avec les ordures ménagères.
- **Ne les mettez pas** au recyclage.
- **Tenez toujours le conteneur hors de la vue et de la portée des enfants.**

### C. Soins à apporter au site d'injection

Si un saignement survient au site d'injection, appliquez un tampon de gaze sur le site d'injection.

- **Ne frottez pas** le site d'injection.

Si vous le désirez, vous pouvez recouvrir le site d'injection d'un pansement.

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DE  
LA/DES AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHE**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR(s) concernant l'étanercept, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur le risque de survenue de glomérulonéphrite dans la littérature et des notifications spontanées dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, y compris dans certains cas une relation temporelle étroite et un déchallenge positif, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre l'étanercept et la glomérulonéphrite ne peut être exclue. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant de l'étanercept devaient être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales et les motifs de recommandation du PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'étanercept, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'étanercept demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.