

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrEnbrel<sup>MD</sup>**  
étanercept

Solution injectable en seringues préremplies

50 mg/mL

et

Poudre lyophilisée pour reconstitution présentée en flacons

25 mg/flacon

Norme de pharmacopée reconnue

Modificateur de la réponse biologique

IMMUNEX CORPORATION  
Thousand Oaks, CA 91320, É.-U.

Date de révision :  
19 octobre 2015

Distribué par :  
AMGEN CANADA INC.  
Mississauga, Canada L5N 0A4

N° de contrôle : 179298

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	28
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	29
SURDOSAGE.....	31
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	32
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	34
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	34
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ....	35
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>37</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	37
ESSAIS CLINIQUES .....	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	64
TOXICOLOGIE .....	66
RÉFÉRENCES .....	70
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>73</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>79</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>87</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection sous-cutanée (s.-c.)	Solution stérile injectable / seringues préremplies à 50 mg/mL (0,51 mL <sup>†</sup> et 0,98 mL par seringue) et auto-injecteurs à 50 mg/mL (0,98 mL)  Poudre lyophilisée pour reconstitution/ 25 mg/flacon	Sans objet  <i>Pour la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

<sup>†</sup> Les seringues préremplies de 0,51 mL ne sont pas commercialisées au Canada.

### DESCRIPTION

ENBREL (étanercept) est une protéine de fusion dimère formée du domaine de liaison extracellulaire des ligands au récepteur p75 (75 kilodaltons) du facteur de nécrose tumorale humain (TNFR), couplé au domaine Fc d'une immunoglobuline humaine (IgG<sub>1</sub>). L'étanercept est produit par génie génétique, et plus précisément par un système d'expression dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Il comprend 934 acides aminés et a un poids moléculaire apparent d'environ 150 kilodaltons.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ENBREL est indiqué pour :

- le traitement des poussées évolutives des formes modérées ou graves de la polyarthrite rhumatoïde chez les adultes. Le traitement est efficace pour réduire les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, induire une réponse clinique marquée, inhiber la détérioration structurale et améliorer la capacité physique. Le traitement par ENBREL peut être instauré en association avec le méthotrexate (MTX) chez les adultes ou être utilisé seul;
- atténuer les signes et les symptômes des poussées évolutives des formes modérées ou graves d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les patients âgés de quatre à 17 ans qui n'ont pas réagi de façon satisfaisante à au moins un traitement antirhumatismal de fond. On n'a pas étudié ENBREL chez les enfants de moins de quatre ans;
- atténuer les signes et les symptômes associés à la détérioration structurale provoquée par les poussées évolutives du rhumatisme psoriasique, inhiber la progression de ces lésions et améliorer la fonction physique chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique. ENBREL peut être associé au méthotrexate chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement au méthotrexate seul;

- réduire les signes et les symptômes des poussées évolutives de la spondylarthrite ankylosante;
- traiter les adultes atteints d'une forme chronique, modérée ou grave, de psoriasis en plaques dont le cas relève d'un traitement général ou de la photothérapie.

Une amélioration peut se manifester après seulement une semaine de traitement par ENBREL chez les adultes, et dans les deux premières semaines chez l'enfant. L'effet du médicament culmine généralement en moins de trois mois dans les deux cas et persiste ensuite tout au long du traitement. Certains patients voient leur état s'améliorer encore davantage après trois mois de traitement.

En règle générale, l'arrêt du traitement par ENBREL s'est soldé par la réapparition des symptômes arthritiques au cours du mois suivant. Dans les essais cliniques ouverts, la reprise du traitement chez des adultes ayant cessé de prendre ENBREL pendant 18 mois au maximum a produit une réponse de la même ampleur que celle observée chez les sujets ayant reçu ENBREL sans interruption. Chez les enfants, la reprise du traitement après un arrêt pouvant atteindre quatre mois a également donné lieu à une réponse favorable.

### **Personnes âgées (de plus de 65 ans) :**

Quatre cent quatre-vingts patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Cent trente-huit patients atteints de psoriasis en plaques ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes. Étant donné que les personnes âgées sont plus sensibles et prédisposées aux infections, il faut les traiter en faisant preuve de prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Populations particulières/Personnes âgées).

### **Enfants (de moins de quatre ans) :**

ENBREL est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les patients qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à au moins un traitement antirhumatismal de fond. ENBREL n'a pas été étudié chez les enfants de moins de quatre ans.

L'efficacité et l'innocuité d'ENBREL n'ont pas été étudiées chez les enfants atteints de psoriasis en plaques.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à ENBREL ou à l'un de ses composants. Pour la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Les patients souffrant ou risquant de souffrir d'un état septique, notamment les patients porteurs du VIH ou présentant une immunodépression.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

#### Infections

- De graves infections entraînant l'hospitalisation ou la mort, y compris un état septique, la tuberculose (TB), des infections fongiques envahissantes et d'autres infections opportunistes, ont été signalées chez des patients traités par des anti-TNF, y compris ENBREL. La tuberculose pourrait être causée par une infection latente réactivée ou une nouvelle infection.
- Toute infection évolutive, que ce soit la tuberculose ou d'autres infections chroniques ou localisées, exclut la mise en route d'un traitement par ENBREL. L'apparition d'une infection grave ou d'un état septique commande l'arrêt du traitement par ENBREL.
- La prudence est de mise quand on envisage d'administrer ENBREL à un patient ayant des antécédents d'infections récidivantes ou latentes, comme la TB, ou à un patient atteint d'une affection sous-jacente susceptible de le prédisposer aux infections, comme un diabète avancé ou mal maîtrisé.
- Avant de commencer un traitement par ENBREL, il faut déterminer si les patients présentent une TB évolutive ou latente. Lorsque la TB latente est diagnostiquée, il faut administrer un traitement antituberculeux avant d'instaurer celui par ENBREL.
- Pendant et après le traitement par ENBREL, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter l'apparition de signes et de symptômes d'infection, notamment en vue de déceler la présence d'une tuberculose chez les patients dont les résultats aux épreuves de dépistage de la tuberculose latente effectuées avant le traitement se sont révélés négatifs (pour des renseignements détaillés, voir la section Infections graves et opportunistes).

#### Cancers

- On a signalé des cas de lymphomes et d'autres cancers, dont certains d'issue fatale, chez des enfants et des adolescents traités par un antagoniste du TNF, incluant ENBREL (pour des renseignements détaillés, voir la section Cancers/Enfants ci-dessous).

### Infections graves et opportunistes

Des infections graves attribuables à divers agents pathogènes, dont bactéries, mycobactéries, mycètes envahissants, virus, parasites (y compris protozoaires) ou autres agents pathogènes opportunistes, ont été signalées chez des patients recevant des antagonistes du TNF. Certaines de ces infections ont été mortelles. Des cas de tuberculose, d'histoplasmosse, d'aspergillose, de blastomycose, de candidose, de coccidioïdomycose, de légionellose, de listériose et de pneumocystose ont été rapportés (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES/Infections). L'infection se présentait souvent sous forme disséminée plutôt que localisée. Un bon nombre des infections graves sont survenues chez des patients recevant un traitement immunosuppresseur concomitant, un facteur qui, ajouté à leur maladie sous-jacente, était susceptible de les prédisposer aux infections.

Toute infection évolutive, y compris les infections localisées importantes sur le plan clinique, exclut la mise en route d'un traitement par ENBREL. Il faut soupeser les risques et les avantages avant d'entreprendre le traitement chez les patients :

- atteints d'une infection chronique ou récidivante;
- ayant été exposés à la tuberculose;
- ayant déjà eu une infection opportuniste;
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où sévit une endémie de tuberculose ou de mycoses, telles l'histoplasme, la coccidioïdomycose ou la blastomycose;
- atteints d'une affection sous-jacente susceptible de les prédisposer aux infections, comme un diabète avancé ou mal maîtrisé.

Des cas de réactivation de la tuberculose ou de nouvelle infection tuberculeuse ont été observés chez des patients recevant ENBREL, y compris chez ceux ayant déjà reçu un traitement contre la tuberculose latente ou évolutive. On doit évaluer les patients en fonction des facteurs de risque énoncés dans les Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse et leur faire subir un test de dépistage de la tuberculose latente avant d'entreprendre le traitement par ENBREL et pendant le traitement si nécessaire. Il faut rappeler le risque d'obtenir de faux négatifs avec l'intradermoréaction à la tuberculine, particulièrement chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Le traitement par ENBREL ne doit pas être instauré lorsque la tuberculose évolutive est diagnostiquée. Lorsque la tuberculose latente est diagnostiquée, il faut administrer un traitement antituberculeux avant d'instaurer celui par ENBREL. Dans ce cas, le rapport risque-avantage du traitement par ENBREL doit être soigneusement évalué. Il faut également envisager d'administrer un traitement antituberculeux avant l'instauration du traitement par ENBREL chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou évolutive et pour lesquels on ne peut confirmer qu'un traitement adéquat a été administré, ainsi que chez les patients ayant obtenu un résultat négatif à l'épreuve de dépistage de la tuberculose latente mais qui présentent des facteurs de risque de tuberculose. Il est recommandé de consulter un médecin possédant une expertise dans le traitement de la tuberculose afin de déterminer s'il convient d'entreprendre un traitement antituberculeux dans le cas d'un patient en particulier.

Pendant et après le traitement par ENBREL, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter l'apparition de signes et de symptômes d'infection, notamment en vue de déceler la présence d'une tuberculose chez les patients dont les résultats aux épreuves de dépistage de la tuberculose latente effectuées avant le traitement se sont révélés négatifs. Les épreuves de dépistage de la tuberculose latente peuvent donner des résultats faussement négatifs pendant un traitement par ENBREL.

L'apparition d'une nouvelle infection au cours du traitement par ENBREL doit éveiller de forts soupçons de tuberculose, en particulier dans le cas de patients ayant déjà voyagé, récemment ou non, dans des pays où il existe une prévalence élevée de tuberculose, ou ayant été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose évolutive.

L'histoplasme ainsi que d'autres infections fongiques envahissantes ne sont pas toujours correctement diagnostiquées chez les patients qui prennent des antagonistes du TNF, y compris ENBREL. Par conséquent, l'administration d'un traitement approprié est retardée, ce qui a parfois entraîné la mort. Chez les patients qui résident ou voyagent dans des régions où les mycoses sont à l'état endémique, il faut soupçonner la présence d'une infection fongique envahissante en cas d'apparition d'une maladie systémique grave. On peut entreprendre un

**traitement antifongique empirique approprié pendant la réalisation du bilan diagnostique. Les épreuves de dépistage de l'histoplasmosse fondées sur la recherche d'antigènes et d'anticorps peuvent donner des résultats négatifs chez certains patients atteints d'une infection évolutive. Lorsque cela est possible, la décision d'administrer un traitement antifongique empirique chez ces patients doit être prise après consultation d'un médecin détenant une expertise dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques envahissantes, en tenant compte à la fois des risques d'infection fongique grave et des risques associés au traitement antifongique.**

**L'apparition d'une infection grave ou d'un état septique commande l'arrêt du traitement par ENBREL. Il faut surveiller de près les patients qui présentent une nouvelle infection pendant le traitement par ENBREL, procéder rapidement à un bilan diagnostique complet selon ce qui est approprié dans les cas d'immunosuppression, et entreprendre le traitement antimicrobien qui s'impose.**

**Selon des études de pharmacovigilance portant sur des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, des infections graves ont été signalées chez environ 3 % des patients. Des cas d'état septique ont également été signalés dans le cadre des activités de pharmacovigilance (0,8 %).**

### **Événements neurologiques**

Le traitement par des antagonistes du TNF, incluant ENBREL, a été associé à de rares cas d'apparition ou d'exacerbation de troubles du système nerveux central, y compris des troubles démyélinisants, certains d'entre eux se manifestant par des changements de l'état mental, d'autres étant associés à une invalidité permanente, de même que des troubles démyélinisants du système nerveux périphérique. De rares cas de myélite transverse, de névrite optique et de troubles convulsifs nouveaux ou exacerbés ont été constatés dans le cadre de traitements par ENBREL. De très rares cas évocateurs du syndrome de Guillain et Barré ont été signalés dans le cadre de traitements par ENBREL depuis la commercialisation du médicament. Aucun essai clinique n'a été réalisé pour évaluer le traitement par ENBREL chez des patients atteints de sclérose en plaques, mais d'autres antagonistes du TNF administrés à de tels patients ont été associés à une augmentation de l'activité de cette maladie. La prescription d'ENBREL à un patient atteint d'un trouble démyélinisant, préexistant ou d'apparition récente, touchant le système nerveux central ou périphérique exige donc la prudence. Il serait justifié d'envisager l'arrêt du traitement si une démyélinisation du système nerveux central confirmée survenait chez un patient traité par ENBREL.

### **Événements hématologiques**

De rares cas (moins de un patient traité sur mille) de neutropénie, de leucopénie, de thrombocytopénie, d'anémie et de pancytopénie (y compris l'anémie aplasique), dont certains ont connu une issue fatale, ont été signalés chez des patients traités par ENBREL. Certains des cas de pancytopénie sont survenus dès la deuxième semaine du traitement. La relation de cause à effet entre ces cas et ENBREL n'a pas été établie. Même si la majorité de ces patients étaient exposés ou avaient été récemment exposés à d'autres agents antirhumatismaux associés à une dépression médullaire (comme le méthotrexate, le léflunomide, l'azathioprine et le cyclophosphamide), tel n'était pas le cas pour certains d'entre eux. Bien qu'on ne soit pas parvenu à cerner un groupe particulièrement exposé, la prudence est de mise dans le cas des patients traités par ENBREL qui présentent des antécédents d'anomalies hématologiques notables. Tous les patients doivent être invités à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes ou des symptômes évoquant une dyscrasie sanguine ou une infection (p. ex., une fièvre persistante, des ecchymoses,

des saignements ou un teint pâle) pendant leur traitement. La confirmation d'une anomalie hématologique importante doit inciter à envisager l'arrêt du traitement par ENBREL.

Des patients ayant reçu un traitement par l'anakinra et par l'étaanercept (3/139, 2 %) ont manifesté une neutropénie (NAN inférieur à  $1 \times 10^9/L$ ). Pendant qu'il présentait une neutropénie, l'un de ces patients a fait une cellulite qui a cédé à une antibiothérapie.

## **Cancers**

### **Lymphomes**

Dans les segments contrôlés des essais cliniques portant sur tous les antagonistes du TNF, un nombre plus élevé de cas de lymphome a été observé parmi les patients traités par ces agents que parmi les témoins. Dans les segments contrôlés et ouverts des essais cliniques sur ENBREL menés auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante et de rhumatisme psoriasique, on a observé un taux de lymphome de 0,10 cas par 100 années-patients. Ce chiffre est trois fois plus élevé que celui attendu dans la population générale. Les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, particulièrement ceux qui présentent de fortes poussées évolutives de la maladie ou qui sont exposés de façon prolongée à des traitements immunosuppresseurs, risquent davantage d'être atteints de lymphomes (le risque pouvant être multiplié plusieurs fois).

Après la commercialisation, des cas de lymphome T hépatosplénique, une forme rare de lymphome T qui a une évolution très agressive et est habituellement fatale, ont été signalés chez des patients traités par un antagoniste du TNF. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique. Presque tous ces patients avaient reçu des immunosuppresseurs, l'azathioprine et/ou la mercaptopurine (6-MP), en concomitance avec un antagoniste du TNF soit au moment du diagnostic ou antérieurement.

### **Leucémie**

Après la commercialisation, on a signalé des cas de leucémie aiguë et chronique associés à l'administration d'antagonistes du TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres indications. Même s'ils ne reçoivent aucun antagoniste du TNF, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde risquent davantage de présenter une leucémie (environ 2 fois plus) que la population générale.

Au cours des segments contrôlés des essais cliniques sur ENBREL, 2 cas de leucémie ont été observés parmi les 5 445 patients (0,06 cas par 100 années-patients) traités par ENBREL par rapport à 0 cas parmi les 2 890 patients témoins (0 %). La durée du traitement témoin a varié de 3 à 48 mois.

Parmi les 15 401 patients traités par ENBREL lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 23 325 années-patients de traitement, on a observé un taux de leucémie de 0,03 cas par 100 années-patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES/Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques/Cancers).

### **Autres cancers**

Dans le cas des cancers autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, on n'a noté aucune différence entre les groupes sous ENBREL et sous placebo quant au taux de réactions ajusté en fonction de l'exposition au traitement, lors des segments contrôlés des essais cliniques



portant sur toutes les indications. Lors de l'analyse combinée du nombre de cancers des segments contrôlés et non contrôlés des essais cliniques, on a constaté que le type et le nombre de cancers étaient semblables à ceux auxquels on s'attend dans la population générale, d'après la base de données du programme SEER et qu'il n'y avait aucune augmentation de la fréquence avec le temps.

On ignore toutefois si le traitement par ENBREL a joué un rôle dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES/Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques/Cancers).

### **Mélanomes et cancers de la peau non mélaniques**

On a signalé des cas de mélanomes et de cancers de la peau non mélaniques chez des patients traités par des antagonistes du TNF, y compris ENBREL. Parmi les 15 401 patients traités par ENBREL lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 23 325 années-patients de traitement, on a observé un taux de mélanomes de 0,043 cas par 100 années-patients. Lors des essais cliniques contrôlés en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique), le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 0,41 cas par 100 années-patients chez les patients traités par ENBREL comparativement à 0,37 cas par 100 années-patients chez les patients témoins. Lors des essais cliniques contrôlés menés auprès de patients atteints de psoriasis, le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 3,54 cas par 100 années-patients chez les patients traités par ENBREL par rapport à 1,28 cas par 100 années-patients chez les patients témoins (voir EFFETS INDÉSIRABLES/Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques/Cancers). Depuis la commercialisation, de très rares cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été signalés chez des patients traités par ENBREL.

Les facteurs de risque de mélanome ou de cancer de la peau non mélanique sont les suivants : exposition cumulative aux rayons ultraviolets, âge avancé, sexe masculin, teint pâle, antécédents de coup de soleil grave ou de cancer de la peau, usage du tabac et agents immunodépresseurs. On devrait effectuer des examens de la peau à intervalles réguliers chez tous les patients présentant un risque accru de cancer de la peau.

### **Enfants**

Des cas de cancers, parfois d'issue fatale, ont été signalés chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes (âgés de 22 ans ou moins) qui avaient amorcé un traitement par un antagoniste du TNF, incluant ENBREL, à l'âge de 18 ans ou moins. Ces cas ont été signalés après la commercialisation et proviennent de diverses sources, incluant des registres et des rapports non sollicités reçus depuis la commercialisation. Environ la moitié des cas étaient des lymphomes, incluant des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Cependant, aucun cas de lymphome T hépatosplénique n'a été signalé chez les patients traités par ENBREL. Les autres cas représentaient divers types de cancers, incluant des cancers rares habituellement associés à l'immunosuppression et des cancers qui ne sont habituellement pas observés chez les enfants et les adolescents. Environ la moitié de ces cancers sont apparus chez des patients traités pour une maladie intestinale inflammatoire chronique et environ le tiers, chez des patients traités pour l'arthrite juvénile idiopathique. Les cancers sont survenus après une durée médiane de traitement de 30 mois (intervalle de 1 à 84 mois). La plupart des patients recevaient des immunosuppresseurs en concomitance.

Lors d'essais cliniques menés auprès de 696 patients traités par ENBREL, soit 1 282 années-patients de traitement, aucun cancer ni lymphome ou cancer de la peau non mélanique n'a été signalé.

## **Granulomatose de Wegener**

Dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo portant sur 180 patients atteints de granulomatose de Wegener, l'ajout d'ENBREL au traitement classique (comprenant du cyclophosphamide, du méthotrexate et des corticostéroïdes) n'a pas augmenté l'efficacité de celui-ci. Les sujets traités par ENBREL ont eu plus de cancers non cutanés que ceux qui avaient reçu le placebo. Le rôle d'ENBREL dans l'apparition de ces cancers est incertain, car les deux groupes de sujets de l'étude présentaient des différences, notamment en ce qui concerne l'âge, la durée de la maladie et l'utilisation de cyclophosphamide. L'administration d'ENBREL à des patients traités par des agents immunodépresseurs pour une granulomatose de Wegener n'est donc pas recommandée. L'utilisation d'ENBREL n'est pas recommandée non plus chez des sujets recevant un traitement concomitant par le cyclophosphamide.

## **Généralités**

L'administration parentérale de tout produit biologique doit être assortie de toutes les précautions appropriées au cas où une réaction allergique ou indésirable surviendrait. Des réactions allergiques associées à l'administration d'ENBREL ont été signalées chez moins de 2 % des sujets lors des essais cliniques. En cas de réaction allergique ou anaphylactique grave, il faut cesser immédiatement d'administrer ENBREL et instaurer un traitement approprié.

Attention : Les composants suivants contiennent du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), qui pourrait provoquer une réaction allergique chez les personnes qui y sont sensibles : la gaine de l'aiguille de la seringue préremplie et la gaine de l'aiguille à l'intérieur du capuchon de l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup>.

## **Traitement concomitant par ENBREL et anakinra**

Lors des essais cliniques, on a observé des cas d'infections et de neutropénie lors de l'administration concomitante d'anakinra et d'ENBREL, sans aucun bienfait supplémentaire par rapport à une monothérapie par ENBREL. Étant donné la nature des événements indésirables observés lors du traitement associant ENBREL et l'anakinra, il n'est pas recommandé d'administrer ENBREL en concomitance avec l'anakinra (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **Administration concomitante d'ENBREL et d'abatacept**

Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'ENBREL et d'abatacept a entraîné une incidence accrue d'événements indésirables graves et n'a pas été associée à une augmentation des bienfaits cliniques. L'association d'ENBREL à l'abatacept n'est donc pas recommandée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **Passage d'un antirhumatismal de fond biologique à un autre**

Lors du passage d'un agent biologique à un autre, il faut continuer de surveiller les signes d'infection.

## **Intervention chirurgicale**

Les données sur l'innocuité des interventions chirurgicales chez les patients traités par ENBREL sont limitées. La demi-vie d'ENBREL doit être prise en considération lors de la planification d'une intervention chirurgicale. Si un patient qui prend ENBREL doit être opéré, il faut le suivre étroitement afin de dépister toute infection et prendre les mesures nécessaires, le cas échéant.

## **Événements cardiovasculaires**

Deux essais cliniques de grande envergure (2 048 patients) ayant servi à évaluer l'utilisation d'ENBREL dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ont été interrompus avant la date prévue en raison d'un manque d'efficacité. Au cours de l'un de ces deux essais, on a estimé qu'il y avait peut-être eu aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients souffrant d'ICC modérée à grave (classes III et IV de la NYHA) qui étaient traités par ENBREL, par rapport aux sujets recevant un placebo.

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de cas d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC), avec ou sans facteurs déclencheurs reconnaissables, chez des patients traités par ENBREL. Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils administrent ENBREL à des patients qui souffrent également d'ICC, en particulier des classes III et IV de la NYHA.

## **Système immunitaire**

### **Immunodépression et immunocompétence**

Il est possible que les antagonistes du TNF, y compris ENBREL, affaiblissent les défenses de l'hôte contre les infections et les cancers, puisque le TNF est un médiateur de l'inflammation et un modulateur des réponses immunitaires cellulaires. Lors d'une étude menée chez 49 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par ENBREL, on n'a observé aucun signe d'inhibition de l'hypersensibilité retardée, de réduction des taux d'immunoglobulines, ou de changement dans les effectifs des populations de cellules effectrices. Le rôle d'ENBREL dans l'apparition et l'évolution de certains cancers et de certaines infections évolutives ou chroniques n'a pas été entièrement élucidé. L'innocuité et l'efficacité d'ENBREL n'ont pas été évaluées chez des patients présentant une immunodépression ou une infection chronique.

### **Vaccinations**

Il faut éviter d'administrer un vaccin vivant (notamment le vaccin anti-amaril, le vaccin BCG, le vaccin antirubéoleux, le vaccin antipoliomyélitique, le vaccin anticholérique, le vaccin antityphoïdique et le vaccin contre la varicelle) pendant un traitement par ENBREL. Il n'existe aucune donnée sur la transmission secondaire d'une infection par un vaccin vivant chez les patients traités par ENBREL.

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de la vaccination chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui reçoivent ENBREL. Chez la plupart des patients atteints de rhumatisme psoriasique, traités par ENBREL, auxquels on a administré un vaccin antipneumococcique de type polysaccharidique, on a noté une réaction immunitaire efficace déclenchée par les lymphocytes B, mais les concentrations en agrégats ont été relativement plus faibles et les patients ont été moins nombreux à doubler leurs titres que les personnes qui n'avaient pas reçu ENBREL. L'importance de ce phénomène sur le plan clinique est inconnue. Dans une étude portant sur 205 adultes atteints de rhumatisme psoriasique, la réponse immunitaire humorale (anticorps) au vaccin à base de polysaccharide pneumococcique était similaire chez les patients qui recevaient un placebo ou ENBREL pour les antigènes suivants : 9V, 14, 18C, 19F et 23F.

On recommande que les enfants souffrant d'arthrite juvénile idiopathique reçoivent tous les vaccins prescrits aux enfants de leur âge conformément aux directives en vigueur avant de commencer un traitement par ENBREL. Deux patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont présenté une varicelle et des signes et symptômes de méningite lymphocytaire bénigne, dont ils se sont remis sans séquelles. On devrait suspendre temporairement le traitement par ENBREL chez les patients

fortement exposés au virus de la varicelle et envisager un traitement prophylactique par immunoglobulines de varicelle-zona.

### **Auto-immunité**

Le traitement par ENBREL peut entraîner la formation d'auto-anticorps et, en de rares occasions, il peut provoquer l'apparition d'un syndrome pseudolupique ou d'une hépatite auto-immune qui peut disparaître après le retrait d'ENBREL. Si un patient présente des signes et des symptômes évoquant un syndrome pseudolupique ou une hépatite auto-immune à la suite d'un traitement par ENBREL, il convient d'interrompre l'administration de ce produit et d'évaluer soigneusement son état.

### **Hépatique**

#### **Réactivation du virus de l'hépatite B**

La réactivation de l'hépatite B chez des patients antérieurement infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et ayant reçu un traitement concomitant par des antagonistes du TNF, y compris ENBREL dans de très rares cas, a été signalée. Dans la majorité des cas, les patients recevaient aussi d'autres médicaments immunosuppresseurs, dont le méthotrexate, l'azathioprine et des corticostéroïdes. Les antagonistes du TNF ne sont pas les seuls médicaments susceptibles de provoquer une réactivation de l'hépatite B; le même phénomène a été signalé après la prise d'autres médicaments immunosuppresseurs. Aucune relation directe de cause à effet entre ces cas et les antagonistes du TNF n'a donc été établie. Les patients doivent subir une épreuve de détection du VHB avant la mise en route d'un traitement par un antagoniste du TNF. Pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement, les patients qui ont déjà été infectés par le VHB doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de déceler les signes et les symptômes d'une infection évolutive au VHB.

#### **Utilisation chez les patients atteints d'une hépatite alcoolique modérée ou grave**

Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent ENBREL à des patients atteints d'hépatite alcoolique modérée ou grave. Au cours d'une étude menée auprès de 48 patients hospitalisés ayant reçu ENBREL ou un placebo pour une hépatite alcoolique modérée ou grave, le taux de mortalité des patients traités par ENBREL était similaire à celui des patients ayant reçu le placebo après un mois, mais était significativement plus élevé après six mois. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer d'ENBREL pour le traitement des patients atteints d'hépatite alcoolique.

### **Carcinogène, mutagène et altération de la fertilité**

Aucune étude animale de longue durée n'a été menée pour évaluer le pouvoir carcinogène d'ENBREL ou son effet sur la fécondité. Les études de mutagenèse réalisées *in vitro* et *in vivo* n'ont mis en évidence aucune activité mutagène.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte. ENBREL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les avantages ne l'emportent sur les risques (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES ainsi que les autres MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le recours à ENBREL pendant le travail ou l'accouchement n'est pas validé par des recherches.

Des études de toxicité foetale ont été effectuées chez le rat et le lapin, à des doses 60 à 100 fois plus élevées que celle utilisée chez l'humain; elles n'ont pas révélé d'effet préjudiciable d'ENBREL sur le fœtus. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire les effets chez l'humain, ce médicament ne doit être employé durant la grossesse que s'il est manifestement nécessaire.

ENBREL traverse la barrière placentaire et a été détecté dans le sérum de nourrissons nés de mères qui avaient reçu ENBREL pendant la grossesse. Les répercussions cliniques de cette exposition demeurent inconnues; toutefois, les nourrissons pourraient être exposés à un risque accru d'infection. L'administration de vaccins vivants à des nourrissons au cours des 16 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose d'ENBREL à la mère est généralement déconseillée.

### **Femmes qui allaitent :**

Des cas où ENBREL est passé dans le lait maternel après son administration par voie sous-cutanée ont été signalés. Comme un grand nombre de médicaments et d'immunoglobulines peuvent passer dans le lait maternel, et comme ENBREL pourrait causer des effets indésirables graves chez le nourrisson, il faudra déterminer s'il convient de mettre fin à l'allaitement ou à la médication.

### **Enfants :**

ENBREL est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les patients qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à au moins un traitement antirhumatismal de fond. Selon des rapports de pharmacovigilance portant sur des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, des infections graves ont été signalées chez environ 3 % des patients. Des cas d'état septique ont également été signalés dans le cadre des activités de pharmacovigilance (0,8 %). On ignore les effets à long terme du traitement par ENBREL sur la maturation et le développement du squelette, du comportement, de la fonction cognitive, des organes sexuels et du système immunitaire des enfants.

En étudiant les données d'un registre d'observation regroupant des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, on a noté que les événements indésirables étaient plus fréquents chez ceux qui étaient traités par une association d'ENBREL et de méthotrexate. Comme, de toute évidence, ces enfants souffraient d'une forme grave de la maladie puisque celle-ci n'avait pas réagi favorablement à un traitement antérieur fondé sur l'emploi d'un seul de ces deux produits, on ignore si cette augmentation est liée au traitement ou à la maladie elle-même.

On a signalé des cas de maladie intestinale inflammatoire chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique qui étaient traités par ENBREL. Ce médicament n'est pas efficace pour le traitement de la maladie intestinale inflammatoire. On ignore s'il existe une relation de cause à effet avec ENBREL, car des manifestations cliniques d'inflammation intestinale ont également été observées chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique qui ne recevaient aucun traitement.

ENBREL n'a pas été étudié chez les enfants de moins de deux ans.

L'efficacité et l'innocuité d'ENBREL n'ont pas été étudiées chez les enfants atteints de psoriasis en plaques.

### **Personnes âgées (de plus de 65 ans) :**

Quatre cent quatre-vingts patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Cent trente-huit patients atteints de psoriasis en plaques ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes. Au cours des essais contrôlés portant sur le psoriasis en plaques, des événements indésirables graves se sont manifestés chez moins de 1,5 % des patients ayant reçu soit ENBREL, soit un placebo, pendant les trois premiers mois de traitement. La fréquence des événements indésirables graves chez les patients recevant ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. a été plus élevée chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes. Au cours d'essais ouverts à long terme portant sur le psoriasis en plaques, les événements indésirables non infectieux graves étaient moins courants et la fréquence des événements ajustée en fonction de l'exposition est demeurée généralement stable durant tout le traitement par ENBREL. Bien que les données à long terme sur les patients âgés de 65 ans ou plus soient limitées, les événements indésirables, y compris les événements indésirables graves, sont survenus plus fréquemment chez les patients recevant ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. (voir EFFETS INDÉSIRABLES/Aperçu des effets indésirables du médicament).

Une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées ne peut toutefois être exclue. La prédisposition des personnes âgées aux infections justifie une plus grande prudence.

### **Utilisation chez les personnes atteintes de diabète :**

On a signalé des cas d'hypoglycémie à la suite de l'instauration du traitement par ENBREL chez des patients recevant des médicaments antidiabétiques, ce qui a nécessité une réduction de la dose des médicaments antidiabétiques chez certains de ces patients.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

#### **Effets indésirables chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques**

ENBREL a été évalué dans des études menées auprès de 1 442 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et suivis pendant plus de 6 ans, dont 225 pendant plus de 10 ans. ENBREL a été étudié chez 169 adultes souffrant de rhumatisme psoriasique suivis pendant une période allant jusqu'à 24 mois, 222 patients souffrant de spondylarthrite ankylosante suivis pendant une période allant jusqu'à 48 mois dans certains cas et 1 864 patients atteints de psoriasis en plaques suivis pendant une période pouvant atteindre 36 mois. Depuis sa commercialisation, ENBREL compte plus de quatre millions d'années-patients d'utilisation.

Dans les études contrôlées par placebo, des événements indésirables graves sont apparus chez 4 % des 349 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant ENBREL et 5 % des 152 patients recevant un placebo. Dans une étude ultérieure (l'étude III), des événements indésirables graves sont survenus à une fréquence de 6 % chez les 415 patients traités par ENBREL, contre 8 % chez les 217 patients traités par le méthotrexate. Au cours des études ouvertes de longue durée qui ont porté sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on n'a signalé aucun événement indésirable grave nouveau ou imprévu. Chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, des événements indésirables graves sont apparus à une fréquence de 4 % chez les 101 patients traités par ENBREL, contre 4 % des 104 patients ayant reçu un placebo.

Au cours des essais contrôlés réalisés sur le psoriasis en plaques, des événements indésirables graves se sont manifestés chez moins de 1,5 % des patients ayant reçu ENBREL et le placebo pendant les trois premiers mois de traitement. Toutefois, la fréquence des événements indésirables

graves survenant chez les patients recevant ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. a été plus élevée chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes.

Au cours d'essais ouverts à long terme portant sur le psoriasis en plaques, les événements indésirables non infectieux graves étaient moins courants et la fréquence ajustée en fonction de l'exposition est demeurée généralement stable durant tout le traitement par ENBREL. Bien que les données à long terme sur les patients âgés de 65 ans ou plus soient limitées, les événements indésirables, y compris les événements indésirables graves, sont survenus plus fréquemment chez les patients recevant ENBREL à 50 mg 2 f.p.s.

Chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde participant aux essais contrôlés par placebo, aux essais contrôlés avec médicament actif et aux essais ouverts sur ENBREL, les infections et les cancers étaient les événements indésirables graves les plus fréquents. On trouvera ci-dessous une liste d'autres événements indésirables graves moins courants, répartis selon les différentes parties de l'organisme et observés dans les essais cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis en plaques :

Appareil cardiovasculaire : cardiomyopathie, évanouissement, insuffisance cardiaque, hypertension, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, thrombose veineuse profonde, thrombophlébite

Appareil digestif : cholécystite, diarrhée, ulcère œsophagien, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, appendicite

Appareil génito-urinaire : glomérulonéphropathie membraneuse, calculs rénaux

Appareil respiratoire : asthme, dyspnée, embolie pulmonaire, sarcoïdose

Système cutané : aggravation du psoriasis

Système hématopoïétique : adénopathie, syndrome myélodysplasique, lymphadénite granulomateuse nécrosante

Système hépatique : trouble hépatique, stéatose hépatique

Système locomoteur : bursite, fistule, pseudarthrose, polymyosite

Système nerveux : anxiété, ischémie cérébrale, convulsion, dépression, sclérose en plaques

Trouble général : trouble de la cicatrisation, asthénie

Dans un essai contrôlé et à répartition aléatoire, 51 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont reçu ENBREL à raison de 50 mg deux fois par semaine et 25 autres à raison de 25 mg deux fois par semaine. Les événements indésirables graves suivants ont été observés dans le groupe traité par la dose de 50 mg deux fois par semaine : saignements gastro-intestinaux, hydrocéphalie normotensive, convulsions et accident vasculaire cérébral. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé dans le groupe ayant reçu la dose de 25 mg.

Dans les essais contrôlés, la proportion de sujets qui ont arrêté leur traitement en raison d'événements indésirables a été d'environ 4 % dans les groupes ENBREL et placebo. La vaste majorité de ces patients avaient reçu la dose recommandée de 25 mg administrée deux fois par

semaine par voie sous-cutanée. Lors des études réalisées sur le psoriasis en plaques, ENBREL était administré par voie sous-cutanée à raison de 25 mg une ou deux fois par semaine et de 50 mg une ou deux fois par semaine. Selon les résultats de trois études contrôlées par placebo et à répartition aléatoire, le bilan d'innocuité dressé chez les sujets ayant reçu 50 mg d'ENBREL deux fois par semaine était similaire à celui obtenu chez les sujets traités au moyen de doses de 25 mg d'ENBREL administrées une ou deux fois par semaine, et ces bilans étaient tous comparables à celui observé avec le placebo. Aucune toxicité cumulative n'a été observée dans le cadre des études à long terme d'une durée allant jusqu'à 144 semaines portant sur le psoriasis en plaques et d'une durée allant jusqu'à 192 semaines portant sur la spondylarthrite ankylosante.

Dans les études contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 10 patients sur 2 696 (0,37 %) ayant reçu ENBREL sont décédés, comparativement à 3 patients sur 1 167 (0,26 %) de ceux qui ont reçu un placebo. Parmi les 6 973 patients traités par au moins une dose d'ENBREL qui ont participé à des études contrôlées et non contrôlées portant sur la polyarthrite rhumatoïde, et pour lesquels la période d'exposition s'élève à 11 765 années-patients, 58 d'entre eux sont décédés (taux ajusté en fonction de l'exposition : 0,49). Au cours des études ouvertes de longue durée qui ont porté sur la polyarthrite rhumatoïde, le taux de mortalité n'a pas augmenté au fil du temps avec l'exposition accrue à ENBREL. Dans les études contrôlées par placebo portant sur le psoriasis en plaques, 1 patient sur 1 245 (0,08 %) ayant reçu ENBREL est décédé, comparativement à 0 patient sur 720 de ceux qui ont reçu un placebo. Parmi les 4 361 patients traités par au moins une dose d'ENBREL qui ont participé à des études contrôlées et non contrôlées portant sur le psoriasis, et pour lesquels la période d'exposition s'élève à 3 966 années-patients, 10 d'entre eux sont décédés (taux ajusté en fonction de l'exposition : 0,25). Aucun décès n'a été signalé lors des études portant sur le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante ou l'arthrite juvénile idiopathique.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés ne reflètent pas nécessairement ceux qui ont été observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Le Tableau 1 ci-dessous présente les effets indésirables signalés chez au moins 1 % de l'ensemble des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu ENBREL dans les essais cliniques contrôlés par placebo (y compris l'essai sur le traitement d'association avec le méthotrexate). Les effets indésirables signalés au cours d'études portant sur l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique chez l'adulte, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis en plaques étaient similaires à celles qui avaient été signalées lors des essais cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde.



**Tableau 1. Pourcentage de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant signalé des effets indésirables à une fréquence d'au moins 1 % lors d'essais cliniques contrôlés, selon les différentes parties de l'organisme et les termes recommandés<sup>a</sup>**

PARTIE DE L'ORGANISME Terme recommandé	Contrôlés par placebo		Contrôlés par médicament actif	
	Pourcentage de patients Placebo (N = 152)	Pourcentage de patients Étanercept (N = 349)	Pourcentage de patients Méthotrexate (N = 217)	Pourcentage de patients Étanercept (N = 415)
Réaction au point d'injection	10	37	7	33
Infection <sup>b</sup>	32	35	72	64
Infection respiratoire autre qu'infection des voies respiratoires supérieures <sup>c</sup>	31	39	60	51
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>c</sup>	16	29	39	31
Autres événements indésirables				
Organisme entier				
Céphalée	3	3	13	12
Asthénie	0	1	7	5
Douleur abdominale	1	1	5	4
Hémorragie au point d'injection	0	0	2	4
Douleur	1	0	1	1
Troubles des muqueuses	0	1	2	0
Frissons	0	0	2	0
Œdème du visage	0	0	1	0
Fièvre	0	0	1	0
Appareil cardiovasculaire				
Vasodilatation	1	1	1	1
Hypertension	0	0	0	1
Appareil digestif				
Nausées	3	2	18	9
Diarrhée	1	1	5	7
Dyspepsie	0	0	3	6
Ulcère buccal	0	1	11	4
Constipation	1	0	3	2
Vomissements	0	0	4	1

Page 1 de 3

<sup>a</sup> Avec prise en compte des données issues des études réalisées à double insu au cours desquelles les patients ont été traités en concomitance avec du méthotrexate.

<sup>b</sup> La rubrique « Infection » (dans l'ensemble) rend compte des données tirées des trois études contrôlées par placebo. Dans le cas des infections, les données ne tiennent pas compte de la partie de l'organisme touchée ou du lien avec le médicament à l'étude.

<sup>c</sup> Les infections respiratoires autres que les infections des voies respiratoires supérieures et les infections des voies respiratoires supérieures ne rendent compte que des données issues des deux essais contrôlés par placebo, au cours desquels les données sur les infections avaient été recueillies indépendamment de celles sur les événements indésirables (placebo : N = 110; étanercept : N = 213).

N = nombre de patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude  
 Pourcentage = n/N\*100

**Tableau 1. Pourcentage de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant signalé des effets indésirables à une fréquence d'au moins 1 % lors d'essais cliniques contrôlés, selon les différentes parties de l'organisme et les termes recommandés<sup>a</sup> (suite)**

PARTIE DE L'ORGANISME Terme recommandé	Contrôlés par placebo		Contrôlés par médicament actif	
	Pourcentage de patients Placebo (N = 152)	Pourcentage de patients Étanercept (N = 349)	Pourcentage de patients Méthotrexate (N = 217)	Pourcentage de patients Étanercept (N = 415)
Anorexie	0	0	2	1
Flatulences	0	0	2	1
Stomatite aphteuse	0	0	2	1
Sécheresse de la bouche	0	1	0	1
Stomatite	0	0	3	0
Système hématopoïétique				
Ecchymoses	1	0	2	2
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Œdème périphérique	0	0	1	2
Gain pondéral	0	0	1	1
Guérison anormale	0	0	1	0
Système locomoteur				
Crampes dans les jambes	0	1	1	0
Système nerveux				
Étourdissements	1	3	5	5
Vertiges	0	0	0	1
Appareil respiratoire				
Rhinite	2	2	5	4
Dyspnée	0	0	1	3
Pharyngite	0	1	2	2
Aggravation de la toux	1	1	2	1
Épistaxis	0	0	3	0
Altération de la voix	0	0	1	0
Peau et annexes cutanées				
Éruptions cutanées	2	3	10	6

Page 2 de 3

- <sup>a</sup> Avec prise en compte des données issues des études réalisées à double insu au cours desquelles les patients ont été traités en concomitance avec du méthotrexate.
- <sup>b</sup> La rubrique « Infection » (dans l'ensemble) rend compte des données tirées des trois études contrôlées par placebo. Dans le cas des infections, les données ne tiennent pas compte de la partie de l'organisme touchée ou du lien avec le médicament à l'étude.
- <sup>c</sup> Les infections respiratoires autres que les infections des voies respiratoires supérieures et les infections des voies respiratoires supérieures ne rendent compte que des données issues des deux essais contrôlés par placebo, au cours desquels les données sur les infections avaient été recueillies indépendamment de celles sur les événements indésirables (placebo : N = 110; étanercept : N = 213).

N = nombre de patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude  
 Pourcentage = n/N\*100

**Tableau 1. Pourcentage de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant signalé des effets indésirables à une fréquence d'au moins 1 % lors d'essais cliniques contrôlés, selon les différentes parties de l'organisme et les termes recommandés<sup>a</sup> (suite)**

PARTIE DE L'ORGANISME Terme recommandé	Contrôlés par placebo		Contrôlés par médicament actif	
	Pourcentage de patients Placebo (N = 152)	Pourcentage de patients Étanercept (N = 349)	Pourcentage de patients Méthotrexate (N = 217)	Pourcentage de patients Étanercept (N = 415)
Alopécie	0	1	11	5
Prurit	1	2	1	2
Urticaire	1	0	2	1
Sudation	0	0	1	1
Anomalies unguéales	0	0	2	0
Cinq sens				
Sécheresse oculaire	0	0	0	1
Acouphènes	0	0	0	1
Amblyopie	0	0	1	0

Page 3 de 3

<sup>a</sup> Avec prise en compte des données issues des études réalisées à double insu au cours desquelles les patients ont été traités en concomitance avec du méthotrexate.

<sup>b</sup> La rubrique « Infection » (dans l'ensemble) rend compte des données tirées des trois études contrôlées par placebo. Dans le cas des infections, les données ne tiennent pas compte de la partie de l'organisme touchée ou du lien avec le médicament à l'étude.

<sup>c</sup> Les infections respiratoires autres que les infections des voies respiratoires supérieures et les infections des voies respiratoires supérieures ne rendent compte que des données issues des deux essais contrôlés par placebo, au cours desquels les données sur les infections avaient été recueillies indépendamment de celles sur les événements indésirables (placebo : N = 110; étanercept : N = 213).

N = nombre de patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude

Pourcentage = n/N\*100

### **Effets indésirables du médicament observés moins fréquemment lors des essais cliniques (moins de 1 %)**

L'incidence des effets indésirables suivants a été inférieure à 1 % (elles se sont produites chez plus d'un patient et plus souvent qu'avec le placebo) : **Organisme entier** : hypertrophie abdominale, œdème généralisé, hernie, infection, réaction au point d'injection, malaise, surdosage, syndrome de Sjögren; **Appareil cardiovasculaire** : accident cérébrovasculaire, hypotension, infarctus du myocarde, phlébite, thrombophlébite profonde; **Appareil digestif** : augmentation de l'appétit, colite, dysphagie, glossite, hémorragie des gencives, hémorragie rectale; **Système hématopoïétique** : pétéchies; **Troubles métaboliques et nutritionnels** : œdème, hypercholestérolémie, hyperglycémie; **Système locomoteur** : arthrose, troubles osseux, fibrose tendineuse, nécrose osseuse; **Système nerveux** : nervosité, neuropathie; **Appareil respiratoire** : bronchite, cancer du poumon, hémoptysie, laryngite; **Peau et annexes cutanées** : cancer de la peau, dermatite exfoliative, hypertrophie de la peau, décoloration de la peau, ulcère cutané; **Cinq sens** : lésion cornéenne, troubles auriculaires, hémorragie oculaire, otite moyenne; **Appareil génito-urinaire** : troubles cervicaux, cystite, dysurie, gynécomastie, hémorragie utérine, reins polykystiques, cancer du col utérin, polyurie, mictions impérieuses.

## **Réactions au point d'injection**

Au cours des essais cliniques réalisés chez des patients traités en rhumatologie, environ 37 % des sujets traités par ENBREL ont présenté des réactions au point d'injection. Dans le cadre des essais contrôlés menés chez des patients atteints de psoriasis en plaques, environ 14 % des sujets traités par ENBREL ont fait de telles réactions au cours des trois premiers mois de traitement. Dans une étude à long terme portant sur le psoriasis en plaques, le taux de réactions au point d'injection ajusté en fonction de l'exposition a été de 12,2 par 100 années-patients pour les patients ayant reçu ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. durant 96 semaines, comparativement à 6,1 par 100 années-patients pour les patients ayant reçu un placebo durant 12 semaines. Elles ont toutes été jugées légères ou modérées (érythème ou démangeaisons, douleur ou enflure). Elles sont généralement survenues au cours du premier mois, n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement et se sont espacées une fois passé le cap du premier mois. Leur durée moyenne a été de trois à cinq jours. Aucun traitement n'a été administré dans environ 90 % des cas, et la plupart des patients traités pour de telles réactions ont reçu des préparations topiques telles que des corticostéroïdes ou des antihistaminiques à administration orale. Au moment d'injecter le médicament, on a souvent observé (7 % des cas) une rougeur au point d'injection précédent, mais aucune intervention n'a été nécessaire. Depuis la commercialisation d'ENBREL, on a fait état d'ecchymoses et de saignements au point d'injection chez 1,8 % des patients traités par ce produit.

## **Infections**

Le pourcentage de patients ayant signalé des infections dans le cadre d'études contrôlées sur ENBREL dans le traitement du psoriasis, de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante est présenté au Tableau 2. Les infections des voies respiratoires supérieures sont celles qui ont été le plus souvent signalées.

**Tableau 2. Pourcentage de patients ayant signalé des infections dans le cadre d'études contrôlées sur le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante**

	Événement		
	N <sup>bre</sup> total d'infections	Infections autres qu'une IVRS	IVRS
<b>Psoriasis</b>			
Placebo (N = 721)	26 %	17 %	9 %
ENBREL (N = 1244)	30 %	21 %	10 %
<b>Polyarthrite rhumatoïde (études contrôlées par placebo)</b>			
Placebo (N = 152)	32 %	31 %	16 %
ENBREL (N = 349)	35 %	39 %	29 %*
<b>Polyarthrite rhumatoïde (études contrôlées par produit actif)</b>			
MTX (N = 217)	72 %	60 %	39 %
ENBREL (N = 415)	64 %*	51 %	31 %
<b>Rhumatisme psoriasique</b>			
Placebo (N = 104)	43 %	20 %	23 %
ENBREL (N = 101)	40 %	19 %	21 %
<b>Spondylarthrite ankylosante</b>			
Placebo (N = 139)	30 %	20 %	12 %
ENBREL (N = 138)	41 %	24 %	20 %*

IVRS = infection des voies respiratoires supérieures

\*Valeur de  $p < 0,05$ , selon le test exact de Fisher

Pour les données relatives aux doses et aux schémas posologiques d'ENBREL dans chacune des indications, voir la section Essais cliniques dans la partie II de la monographie.

Lors des essais contrôlés par placebo portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques, on n'a constaté aucune augmentation de l'incidence des infections graves (environ 1 % dans les groupes placebo et ceux traités par ENBREL). Si l'on considère l'ensemble des essais cliniques effectués sur la polyarthrite rhumatoïde, les infections graves observées comprenaient des cas de pyélonéphrite, de bronchite, d'arthrite aiguë suppurée, d'abcès abdominal, de cellulite, d'ostéomyélite, de plaie infectée, de pneumonie, d'abcès au pied, d'ulcère à la jambe, de diarrhée, de sinusite et d'état septique. La fréquence des infections graves n'a pas augmenté lors des essais de prolongation réalisée sans insu et a été similaire à celle observée dans les essais contrôlés (Tableau 3). Des infections graves, parfois mortelles, y compris des états septiques, ont également été signalées après la mise sur le marché d'ENBREL. Certaines sont survenues après quelques semaines de traitement par ENBREL. Souvent, le patient était atteint à la fois d'une affection sous-jacente (p. ex., diabète, insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'infection évolutive ou chronique) et de polyarthrite rhumatoïde. Les données issues d'un essai clinique mené chez des patients souffrant d'un état septique, mais pas nécessairement de polyarthrite rhumatoïde, laissent entendre que le traitement par ENBREL augmenterait peut-être la mortalité en présence d'un état septique confirmé.

**Tableau 3. Infections graves en fonction du temps**

Année	Tous les patients traités par ENBREL* (N = 1 341)		
	N <sup>bre</sup> de patients	N <sup>bre</sup> de patients ayant un événement	Taux d'incidence
1	1 341	35	0,026
2	1 113	26	0,023
3	1 006	26	0,026
4	915	25	0,027
5	849	27	0,032
6	769	22	0,029
7	696	21	0,030
8	647	24	0,037
9	608	16	0,026
10	529	15	0,028

\* Essais contrôlés et essais de prolongation réalisés sans insu sur la polyarthrite rhumatoïde.

Au cours des essais contrôlés réalisés chez des adultes atteints de rhumatisme psoriasique, on n'a relevé aucune différence au chapitre de la fréquence des infections entre les patients traités par ENBREL pendant des périodes pouvant atteindre un an et ceux ayant reçu un placebo. De plus, aucun cas d'infection grave n'a été rapporté chez les patients traités par ENBREL.

Dans un essai contrôlé portant sur des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les taux d'infection se sont également révélés similaires à ceux observés lors des études contrôlées effectuées auprès de sujets souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique. Aucune augmentation de l'incidence des infections graves n'a été observée chez les personnes traitées par ENBREL.

Parmi les infections graves contractées par les sujets traités par ENBREL lors des essais cliniques portant sur le psoriasis en plaques, on trouve les suivantes : cellulite, gastroentérite, pneumonie, abcès, ostéomyélite, méningite virale, myosite, infection des fascias et choc septique.

Dans le cadre de deux études réalisées auprès de patients ayant reçu à la fois de l'étaNERCEPT et de l'anakinra pendant des périodes pouvant atteindre 24 semaines, l'incidence des infections graves a été de 7 %. Les infections les plus fréquentes étaient la pneumonie bactérienne (quatre cas) et la cellulite (quatre cas). Un patient atteint de fibrose pulmonaire et de pneumonie est décédé en raison d'une insuffisance respiratoire.

Dans des études cliniques internationales portant sur ENBREL menées auprès de 20 070 patients (28 308 années-patients de traitement), le taux de survenue de tuberculose a été d'environ 0,01 %. Parmi les 15 438 patients (23 524 années-patients de traitement) ayant participé aux études aux États-Unis et au Canada, le taux de survenue de tuberculose a été d'environ 0,007 %. Dans le cadre de ces études, on a signalé des cas de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Infections graves et opportunistes).

Au cours de 38 essais cliniques et de 4 études de cohorte menés aux États-Unis et au Canada, portant sur toutes les indications approuvées d'ENBREL et totalisant 27 169 années-patients d'utilisation (17 696 patients), aucun cas d'histoplasmose n'a été signalé parmi les patients traités par ENBREL. Les données tirées des études cliniques et des rapports de pharmacovigilance semblent indiquer qu'il existerait des différences parmi les divers antagonistes du TNF quant au risque d'histoplasmose envahissante. Depuis la commercialisation du médicament, des cas d'infection fongique grave parfois mortelle, notamment d'histoplasmose, ont néanmoins été signalés avec des antagonistes du TNF, y compris ENBREL (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Infections graves et opportunistes).

Depuis la mise sur le marché d'ENBREL, des infections ont été observées chez des patients recevant ce produit seul ou en association avec des agents immunodépresseurs. Elles ont été attribuées à divers agents pathogènes, dont des virus, des bactéries, des mycobactéries, des mycètes envahissants et des organismes parasitaires (y compris des protozoaires). Il s'agissait, dans certains cas, d'infections opportunistes (infections à mycobactéries atypiques, zona, aspergillose, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, histoplasmose, candidose, coccidioïdomycose, listériose et légionellose).

## **Cancers**

Il existe des données sur 10 953 adultes (soit 17 123 années-patients) et sur 696 enfants (1 282 années-patients) provenant de 45 essais cliniques menés sur ENBREL.

Dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte au cours de laquelle 581 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et réfractaires au traitement antirhumatismal de fond ont été suivis durant plus de 10 ans, le taux d'incidence normalisé de l'ensemble des cancers, par rapport au taux correspondant du programme SEER, était de 1,30, et l'intervalle de confiance (IC) de 95 % allait de 0,97 à 1,71. Par ailleurs, au cours d'une étude de prolongation ouverte qui a permis de suivre durant plus de 9,6 ans 486 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive aux premiers stades, le taux d'incidence normalisé de l'ensemble des cancers, par rapport au taux correspondant du programme SEER, était de 1,39 (IC de 95 % : de 0,98 à 1,93).

## **Lymphomes**

La fréquence du lymphome chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde serait plusieurs fois supérieure à celle observée dans la population générale; elle semble augmenter parallèlement à la gravité de la maladie.

Dans les segments contrôlés des essais cliniques portant sur tous les antagonistes du TNF, on a observé un nombre plus élevé de cas de lymphome parmi les patients traités par ces agents que parmi les témoins. Au cours des segments contrôlés des essais cliniques sur ENBREL et menés auprès d'adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante et de rhumatisme psoriasique, 2 cas de lymphome ont été observés parmi les 3 306 patients traités par ENBREL par rapport à 0 cas parmi les 1 521 témoins (la durée du traitement témoin a varié de 3 à 36 mois).

Parmi les 6 543 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante traités par ENBREL lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 12 845 années-patients de traitement, on a observé un taux de lymphome de 0,10 cas par 100 années-patients. Ce taux est trois fois plus élevé que celui auquel on s'attend dans la population générale, d'après la base de données du programme Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER).

Au cours d'une étude de prolongation ouverte ayant permis de suivre durant plus de 10 ans 581 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui étaient réfractaires au traitement antirhumatismal de fond, le taux d'incidence normalisé des lymphomes, par rapport au taux correspondant du programme SEER, était de 4,49 (IC de 95 % : de 1,81 à 9,26). Par ailleurs, au cours d'une étude de prolongation ouverte ayant permis de suivre durant plus de 9,6 ans 486 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive aux premiers stades, le taux d'incidence normalisé des lymphomes, par rapport au taux correspondant du programme SEER, était de 7,76 (IC de 95 % : de 3,35 à 15,30).

Parmi les 4 410 adultes atteints de psoriasis recevant un traitement par ENBREL lors des essais cliniques d'une durée allant jusqu'à 36 mois, soit environ 4 278 années-patients de traitement, le taux de lymphomes observé a été de 0,05 cas par 100 années-patients, ce qui est comparable au taux auquel on s'attend dans la population générale. Au cours des segments contrôlés de ces essais, aucun cas de lymphome n'a été observé chez les patients traités par ENBREL ou par le placebo.

### **Leucémie**

Après la commercialisation, on a signalé des cas de leucémie aiguë et chronique associés à l'administration d'antagonistes du TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres indications. Même s'ils ne reçoivent aucun antagoniste du TNF, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde risquent davantage de présenter une leucémie (environ 2 fois plus) que la population générale.

Au cours des segments contrôlés des essais cliniques sur ENBREL, 2 cas de leucémie ont été observés parmi les 5 445 patients (0,06 cas par 100 années-patients) traités par ENBREL par rapport à 0 cas parmi les 2 890 patients témoins (0 %). La durée du traitement témoin a varié de 3 à 48 mois.

Parmi les 15 401 patients traités par ENBREL lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 23 325 années-patients de traitement, on a observé un taux de leucémie de 0,03 cas par 100 années-patients.

### **Autres cancers**

Dans le cas des cancers autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, on n'a noté aucune différence entre le taux de réactions ajusté en fonction de l'exposition des traitements par ENBREL et par placebo lors des segments contrôlés des essais cliniques, pour toutes les indications. Lors de l'analyse combinée du nombre de cancers des segments contrôlés et non contrôlés des essais cliniques, on a constaté que le type et le nombre de cancers étaient semblables à ceux auxquels on s'attend dans la population générale, d'après la base de données du programme Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), et qu'il n'y avait aucune augmentation de la fréquence avec le temps.

On ignore toutefois si le traitement par ENBREL a joué un rôle dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes.



## Mélanomes et cancers de la peau non mélaniques

On a signalé des cas de mélanomes et de cancers de la peau non mélaniques chez des patients traités par des antagonistes du TNF, y compris ENBREL. Parmi les 15 401 patients traités par ENBREL lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 23 325 années-patients de traitement, on a observé un taux de mélanome de 0,043 cas par 100 années-patients. Lors des essais cliniques contrôlés menés auprès de 3 306 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante et traités par ENBREL, soit environ 2 669 années-patients de traitement, le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 0,41 cas par 100 années-patients comparativement à 0,37 cas par 100 années-patients parmi les 1 521 patients témoins représentant 1 077 années-patients. Lors des essais cliniques contrôlés menés auprès de 1 245 adultes atteints de psoriasis et traités par ENBREL, soit environ 283 années-patients de traitement, le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 3,54 cas par 100 années-patients par rapport à 1,28 cas par 100 années-patients parmi les 720 patients témoins représentant 156 années-patients.

Sur 89 patients atteints de granulomatose de Wegener et traités par ENBREL au cours d'un essai à répartition aléatoire et contrôlé par placebo, cinq ont présenté divers cancers non cutanés solides, contre aucun sous placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Granulomatose de Wegener).

## Auto-anticorps

Des auto-anticorps ont été recherchés à plusieurs reprises dans le sérum des patients. Au cours des études I et II portant sur la polyarthrite rhumatoïde, où des anticorps antinucléaires (AAN) avaient été recherchés, le pourcentage de patients devenus séropositifs à l'égard des AAN (1:40) était plus élevé chez les patients sous ENBREL (11 %) que chez ceux sous placebo (5 %). Le taux d'apparition d'une séropositivité à l'égard des anticorps anti-ADN bicaténaire était également supérieur chez les patients traités par ENBREL, d'après le dosage radio-immunologique (15 % avec ENBREL, contre 4 % avec le placebo) et le dosage par immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* (3 % avec ENBREL, contre 0 % avec le placebo). De même, le taux d'apparition d'anticorps anti-cardiolipines était plus élevé chez les patients traités par ENBREL que chez ceux recevant un placebo. Dans l'étude III, on n'est pas parvenu à dégager des tendances quant à l'augmentation de la fréquence d'apparition des auto-anticorps chez les patients traités par ENBREL par rapport à ceux ayant reçu du méthotrexate.

On ignore si un traitement de longue durée par ENBREL est susceptible de favoriser ou non l'apparition d'une maladie auto-immune. Chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde érosive ou séropositifs à l'égard du facteur rhumatoïde, on a signalé, quoique rarement, l'apparition d'auto-anticorps additionnels accompagnée d'une éruption cutanée et d'autres manifestations évoquant un syndrome pseudolupique.

## Immunogénicité

Des anticorps anti-ENBREL ont été recherchés à plusieurs occasions chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques traités avec ce produit. Des anticorps non neutralisants dirigés contre le récepteur du TNF ou contre une autre composante protéinique d'ENBREL ont été décelés au moins une fois dans le sérum d'environ 6 % des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques. Dans le cadre d'études à long terme d'une durée allant jusqu'à 144 semaines portant sur le psoriasis en plaques, la proportion de patients ayant obtenu des résultats positifs à un moment quelconque de l'évaluation variait de 3 % à 10 %.

Les résultats observés chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique étaient comparables à ceux observés chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par ENBREL. Dans aucune des études portant sur ENBREL menées jusqu'à présent il n'a pu être établi de corrélation nette entre l'apparition d'anticorps, d'une part, et la réponse clinique ou les événements indésirables, d'autre part. Des anticorps neutralisants n'ont pas été observés en association avec ENBREL.

Les données recueillies reflètent le pourcentage de patients dont les résultats obtenus au dosage ELISA ont été considérés positifs pour ce qui est des anticorps anti-ENBREL, et elles sont fortement liées à la sensibilité et à la spécificité de ce test. De plus, l'incidence de tous résultats positifs à un dosage dépend fortement (peut être influencée) de plusieurs facteurs tels que la spécificité, la sensibilité et la méthodologie du dosage, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions valides en comparant l'incidence d'anticorps anti-ENBREL à celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

### **Insuffisance cardiaque**

Deux études à répartition aléatoire contrôlées par placebo ont été menées auprès de patients atteints d'ICC. Dans la première, les patients recevaient ENBREL à 25 mg 2 ou 3 f.p.s., ou encore un placebo. Dans la seconde, les patients recevaient ENBREL à 25 mg 1 ou 2 f.p.s., ou encore un placebo. Les résultats de la première étude semblent indiquer un taux de mortalité plus élevé chez les patients recevant ENBREL, sans égard au schéma posologique, comparativement à celui des patients recevant un placebo. Les résultats de la seconde étude ne confirmaient pas ces observations. Les analyses n'ont déterminé aucun facteur précis associé au risque accru de manifestations indésirables chez les patients atteints d'ICC recevant ENBREL (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Événements cardiovasculaires).

### **Effets indésirables chez les enfants**

D'une façon générale, les événements indésirables observés chez les enfants étaient similaires, du point de vue de leur fréquence et de leur nature, à ceux observés chez les adultes. Les paragraphes qui suivent présentent les différences observées par rapport aux événements indésirables recensés chez les adultes, ainsi que certaines autres considérations particulières.

Parmi les effets indésirables graves signalés chez 69 enfants âgés de quatre à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique figuraient des cas de varicelle, de gastro-entérite, de dépression ou de trouble de la personnalité, d'ulcère cutané, d'œsophagite ou de gastrite, de choc septique dû à un streptocoque du groupe A, de diabète sucré de type I et d'infection des tissus mous et des plaies postopératoires.

Quarante-trois enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique sur 69 (62 %) ont eu une infection pendant leur traitement par ENBREL au cours des trois mois de l'étude (première partie sans insu). La fréquence et la gravité des infections ont été similaires chez 58 patients qui ont participé à une prolongation du traitement sans insu d'une durée de 12 mois. Les types d'infections signalés chez ces enfants étaient généralement bénins et concordaient avec ce que l'on observe généralement chez les enfants soignés en consultation externe.

Les événements indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez ces 69 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique et recevant ENBREL pendant trois mois que chez 349 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde lors d'essais contrôlés par placebo. Il s'agissait de céphalées (19 % des patients, soit 1,7 manifestation par année-patient), de nausées (9 %, soit 1,0

manifestation par année-patient), de douleur abdominale (19 %, soit 0,74 manifestation par année-patient) et de vomissements (13 %, soit 0,74 manifestation par année-patient).

Dans des études cliniques portant sur des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique, les événements indésirables signalés chez les enfants de deux à quatre ans étaient similaires à ceux signalés chez les enfants plus âgés.

Depuis la mise sur le marché d'ENBREL, les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez des enfants : abcès avec bactériémie, névrite optique, pancytopenie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, convulsions, arthrite tuberculeuse, infection des voies urinaires, y compris invasion infectieuse à partir des voies urinaires, coagulopathie, vascularite cutanée, bronchite, gastro-entérite et hausse des taux de transaminases. La dépression figure parmi les autres événements indésirables majeurs. La fréquence de ces événements et leur relation causale avec le traitement par ENBREL sont inconnues.

On ignore les effets à long terme du traitement par ENBREL sur la maturation et le développement du squelette, du comportement, de la fonction cognitive, des organes sexuels et du système immunitaire des enfants.

En étudiant les données d'un registre d'observation regroupant des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, on a noté que les événements indésirables étaient plus fréquents chez ceux qui étaient traités par ENBREL en association avec le méthotrexate. Comme, de toute évidence, ces enfants souffraient d'une forme plus grave de la maladie puisque celle-ci n'avait pas réagi favorablement à un traitement antérieur fondé sur l'emploi d'un seul de ces deux produits, on ignore si cette augmentation est liée au traitement ou à la maladie elle-même.

### **Autre**

Au cours d'une étude portant sur l'éta nercept fabriqué selon un procédé modifié (voir PARTIE II/ESSAIS CLINIQUES/Autres études), on a observé les événements indésirables graves qui suivent. Treize événements indésirables graves sont survenus chez douze patients (5,4 %). Un patient a présenté un néoplasme pulmonaire bénin. Une réaction non infectieuse menaçant le pronostic vital (embolie pulmonaire) est survenue chez un patient (0,4 %) et des événements indésirables graves non infectieux sont survenus chez 14 patients (6,3 %). Un événement grave (infection des voies urinaires) était considéré comme une réaction infectieuse. On a signalé un cas de néoplasme hépatique malin (grave) et un cas de carcinome squameux (non grave). Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de l'éta nercept fabriqué selon le procédé modifié était comparable à celui de l'éta nercept fabriqué selon le procédé antérieur.

### **Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament**

D'autres événements indésirables ont été signalés depuis la mise sur le marché d'ENBREL. Comme ces événements sont signalés sur une base volontaire et que le nombre de patients sous traitement est incertain, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'utilisation d'ENBREL. Il s'agit, entre autres, des événements suivants (classés par système organique) :

Appareil cardiovasculaire :	douleur thoracique, vasodilatation (bouffées de chaleur), apparition d'une insuffisance cardiaque congestive
Appareil digestif :	dysgueusie, anorexie, diarrhée, sécheresse buccale, perforation intestinale

Appareil oculaire :	sécheresse oculaire, inflammation oculaire, sclérite, uvéite
Appareil respiratoire :	dyspnée, maladie pulmonaire interstitielle, maladie pulmonaire, aggravation d'un trouble pulmonaire existant
Néoplasmes bénins, malins et de nature non précisée :	Carcinome à cellules de Merkel
Organisme entier :	œdème de Quincke, fatigue, fièvre, syndrome grippal, douleurs généralisées, gain pondéral
Peau :	vascularite cutanée, y compris vascularite leucocytoclasique (avec manifestation de plusieurs symptômes), érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, prurit, nodules sous-cutanés, urticaire, apparition ou aggravation du psoriasis (tous les sous-types, incluant les psoriasis pustuleux et palmo-plantaire)
Système hématopoïétique :	adénopathie, anémie, anémie aplasique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie, thrombocytopenie
Sphère hépatobiliaire :	hépatite auto-immune, hausse des taux de transaminase, réactivation de l'hépatite B
Système immunitaire :	syndrome d'activation macrophagique, vascularite systémique
Système locomoteur :	douleurs articulaires, syndrome pseudolupique accompagné de manifestations telles qu'une éruption faisant songer à un lupus subaigu ou discoïde
Système nerveux :	paresthésies, accident vasculaire cérébral, convulsions, ainsi que manifestations reliées au système nerveux central évoquant la sclérose en plaques ou des troubles démyélinisants isolés tels que la myélite transverse ou la névrite optique

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Aucune étude n'a été menée sur les interactions que pourraient avoir certains médicaments avec ENBREL. Comme l'association de ce produit avec d'autres traitements antirhumatismaux de fond tels que les sels d'or, les antipaludéens, la sulfasalazine, la pénicillamine, l'azathioprine, cyclophosphamide ou le léflunomide n'a pas été systématiquement évaluée, on ignore quels peuvent être les avantages et les risques de ces associations médicamenteuses.

### **Interactions médicament-médicament**

ENBREL peut être utilisé en association avec le méthotrexate (MTX) chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique.

On n'a observé aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique lors des études pharmacocinétiques portant sur la digoxine et la warfarine.

En étudiant les données d'un registre d'observation regroupant des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, on a noté que les événements indésirables étaient plus fréquents chez ceux qui étaient traités par une association d'ENBREL et de méthotrexate. Comme ces enfants souffraient d'une forme plus grave de la maladie, puisque celle-ci n'avait pas réagi favorablement à un traitement antérieur fondé sur l'emploi d'un seul de ces deux produits, on ignore si cette augmentation est liée au traitement ou à la maladie elle-même.

Des patients qui, au cours d'une étude clinique ont reçu ENBREL en plus du traitement à la sulfasalazine qu'ils suivaient déjà, ont connu une diminution statistiquement significative de leur nombre moyen de globules blancs par comparaison aux résultats enregistrés dans les groupes traités uniquement soit par ENBREL, soit par de la sulfasalazine. L'importance de cette observation est inconnue.

L'administration concomitante d'éta nercept et d'anakinra n'a pas été associée à une augmentation des bienfaits cliniques pour les patients. Dans une étude portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive et traités pendant des périodes pouvant atteindre 24 semaines par une association d'ENBREL et d'anakinra, un taux de 7 % d'infections graves a été observé, soit un pourcentage plus élevé que celui enregistré sous ENBREL utilisé seul (0 %). Deux patients sur 100 traités en même temps par ENBREL et par l'anakinra ont manifesté une neutropénie (NAN inférieur à  $1 \times 10^9/L$ ).

Dans une étude portant sur des patients atteints de granulomatose de Wegener, l'ajout d'ENBREL au traitement classique (comprenant du cyclophosphamide) a été associé à une augmentation de la fréquence des cancers non cutanés. Bien que le rôle d'ENBREL dans cette observation ne soit pas connu, son utilisation chez tout patient recevant une thérapie concomitante par cyclophosphamide n'est pas recommandée.

Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'ENBREL et d'abatacept a entraîné une incidence accrue d'événements indésirables graves et n'a pas été associée à une augmentation des bienfaits cliniques. L'association d'ENBREL à l'abatacept n'est donc pas recommandée.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Le traitement par ENBREL doit être encadré et supervisé par un médecin qui connaît suffisamment bien la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis en plaques et qui s'est parfaitement familiarisé avec le bilan d'efficacité et d'innocuité du produit. Les patients ne peuvent s'auto-injecter ce médicament que s'ils ont l'accord de leur médecin et à condition de pouvoir bénéficier, au besoin, d'un suivi médical. Ils devront avoir appris à mesurer et à s'injecter correctement la dose qui leur convient.

### **Posologie recommandée et ajustement de la posologie**

#### **Généralités**

La dose de 50 mg doit être administrée en une seule injection sous-cutanée. La dose de 50 mg peut également être administrée en deux injections sous-cutanées de 25 mg.

Si on administre ENBREL en deux injections de 25 mg chez les adultes ou les enfants, les deux injections doivent être données soit une fois par semaine le même jour ou à trois ou quatre jours d'écart.

### **Adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante**

La posologie d'ENBREL recommandée pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante est de 50 mg par semaine. On peut continuer à administrer du méthotrexate, des glucocorticoïdes, des salicylés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des analgésiques durant un traitement par ENBREL. Comme une étude portant sur l'administration de 50 mg d'ENBREL deux fois par semaine à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde semble indiquer une incidence plus élevée d'effets indésirables alors que les taux de réponse ACR (*American College of Rheumatology*) sont similaires, les posologies supérieures à 50 mg par semaine ne sont pas recommandées.

### **Adultes atteints de psoriasis en plaques**

La dose d'attaque d'ENBREL recommandée chez les adultes atteints de psoriasis en plaques est de 50 mg deux fois par semaine (à trois ou quatre jours d'écart) pendant trois mois. Par la suite, il convient d'administrer la dose de maintien de 50 mg par semaine. Une dose de maintien de 50 mg administrée deux fois par semaine s'est également révélée efficace.

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

La posologie d'ENBREL recommandée chez les enfants âgés de quatre à 17 ans présentant une poussée évolutive d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 0,8 mg/kg/semaine (maximum de 50 mg par semaine). L'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> prérempli à 50 mg doit être utilisé uniquement pour les enfants pesant 63 kg (138 livres) ou plus. On peut continuer d'administrer des glucocorticoïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des analgésiques durant un traitement par ENBREL. L'administration concomitante de méthotrexate et de plus fortes doses d'ENBREL n'a pas été étudiée chez les enfants.

### **Dose oubliée**

Il faut conseiller aux patients qui oublient de prendre une dose d'ENBREL de communiquer avec leur médecin pour savoir quand prendre la dose suivante.

### **Administration**

#### **Préparation de la solution d'ENBREL présentée en seringues préremplies jetables ou en auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick<sup>MD</sup> :**

Laisser ENBREL atteindre la température ambiante (compter de 15 à 30 minutes environ) avant d'injecter le médicament. NE PAS enlever le capuchon qui recouvre l'aiguille de la seringue préremplie ou l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> tant que le médicament n'a pas atteint la température ambiante.

Avant de l'administrer, inspecter visuellement la solution afin d'y déceler la présence de particules ou d'un changement de couleur. Il est possible que la solution contienne de petites particules blanches de protéine. Ce n'est pas inhabituel dans le cas d'une solution de protéine. Ne pas l'injecter si elle est trouble, si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules étrangères.

Lors de l'utilisation de la seringue préremplie jetable d'ENBREL, s'assurer que le niveau du liquide dans la seringue se situe à l'intérieur des limites de l'indicateur de remplissage. Si la seringue ne contient pas la bonne quantité de liquide, NE PAS UTILISER LA SERINGUE.

### **Préparation de la solution d'ENBREL à partir des flacons à usage multiple :**

ENBREL doit être reconstitué de façon aseptique avec 1 mL de l'eau bactériostatique stérile pour injection, USP, (contenant 0,9 % d'alcool benzylique) qui est fournie, de façon à obtenir 1,0 mL de solution contenant 25 mg d'ENBREL.

Un adaptateur pour flacon est fourni avec la poudre lyophilisée et sert à reconstituer la solution. Toutefois, on ne doit pas utiliser cet adaptateur si on compte prélever plusieurs doses à partir d'un même flacon. Dans ce dernier cas, il faudra utiliser une aiguille de calibre 25 pour mélanger et prélever ENBREL, et une aiguille de calibre 27 pour l'injecter, car l'adaptateur fourni n'est pas recommandé pour un usage multiple. On ne peut utiliser les aiguilles et les seringues qu'une seule fois. La solution reconstituée est limpide et incolore et doit être utilisée dans les 14 jours suivant sa reconstitution.

Lorsqu'on reconstitue ENBREL sans utiliser l'adaptateur, on doit injecter le diluant très lentement dans le flacon. De la mousse se formera, ce qui est normal. Pour prévenir toute formation excessive de mousse, éviter de secouer ou d'agiter vigoureusement le flacon. Il est recommandé de faire tourner doucement le contenu au cours de la dissolution. En général, celle-ci prend moins de 10 minutes. La reconstitution de la solution avec l'eau bactériostatique pour préparations injectables fournie permet d'obtenir une solution à usage multiple, contenant un agent de conservation et utilisable pendant 14 jours. Pour les enfants recevant une dose inférieure à 25 mg, on inscrira la date de la reconstitution dans l'espace marqué « Date de reconstitution/Mixing Date : » sur l'autocollant fourni et on apposera celui-ci sur le flacon immédiatement après la reconstitution de la solution. Il ne faut pas mélanger le contenu de deux flacons de solution d'ENBREL, ni transvaser le contenu de l'un dans l'autre.

Avant de l'administrer, inspecter visuellement la solution afin d'y déceler la présence de particules ou d'un changement de couleur. Ne pas l'injecter si elle est trouble, si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules. Ne prélever dans la seringue que la dose à administrer. Laisser la solution d'ENBREL contenue dans la seringue atteindre la température ambiante (compter de 15 à 30 minutes environ) avant d'injecter le médicament. Il est possible qu'il reste de la mousse ou des bulles dans le flacon.

Les points d'injection comprennent la cuisse, l'abdomen et la portion supérieure du bras. Ils doivent être utilisés en rotation. Toute injection doit être effectuée à au moins 2,5 cm (1 pouce) de distance du dernier point d'injection, et jamais à un endroit où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée.

Aucun autre médicament ne peut être ajouté à la solution d'ENBREL, et celle-ci ne doit pas être reconstituée à l'aide d'autres diluants. Une fois la solution reconstituée, ne pas la filtrer durant la préparation ou l'administration du produit.

### **SURDOSAGE**

La dose maximale tolérée d'ENBREL n'a pas été établie chez l'être humain. Des études de toxicologie ont été menées chez le singe avec des doses allant jusqu'à 30 fois la dose administrée chez l'être humain, mais aucun signe de toxicité limitant la dose n'en est ressorti. Aucune toxicité limitante n'a été observée durant les essais cliniques portant sur ENBREL. Dans le cadre d'une étude consacrée à l'endotoxémie, des doses uniques allant jusqu'à 60 mg/m<sup>2</sup> ont été administrées

par voie intraveineuse (i.v.) à 32 volontaires en bonne santé (25 sujets masculins et sept sujets féminins) sans qu'aucun signe de toxicité limitante ait pu être mis en évidence. La plus forte dose évaluée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a consisté en une seule dose d'attaque de 32 mg/m<sup>2</sup> administrée par voie intraveineuse suivie de doses de 16 mg/m<sup>2</sup> (~ 25 mg) administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine. Dans un essai portant sur la polyarthrite rhumatoïde, un patient s'est administré, par erreur, 62 mg d'ENBREL par voie sous-cutanée deux fois par semaine durant trois semaines sans éprouver d'effets indésirables.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

ENBREL (étanercept) est une protéine de fusion dimère formée du domaine de liaison extracellulaire des ligands au récepteur p75 (75 kilodaltons) du facteur de nécrose tumorale (TNFR), couplé au domaine Fc d'une IgG<sub>1</sub> humaine. Il comprend 934 acides aminés et a un poids moléculaire apparent d'environ 150 kilodaltons.

L'étanercept se lie de façon sélective au facteur de nécrose tumorale soluble et à la surface des cellules, et bloque ainsi son interaction avec les récepteurs du TNF à la surface des cellules. *In vitro*, l'étanercept neutralise le TNF sans provoquer la lyse des cellules qui participent à la réaction immunitaire. Le TNF est une cytokine naturelle, c'est-à-dire une protéine du système immunitaire, qui intervient dans l'apparition et l'évolution des maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes. Il joue un rôle essentiel dans les processus inflammatoires responsables de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de la spondylarthrite ankylosante, ainsi que dans les atteintes articulaires qui en résultent. Le TNF joue aussi un rôle prépondérant dans le processus inflammatoire à l'origine du psoriasis en plaques et des manifestations cutanées qui caractérisent cette maladie. On trouve le TNF en concentrations élevées dans la synovie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, dans la membrane synoviale et les plaques psoriasiques des personnes atteintes de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis en plaques, et dans le sérum et les tissus synoviaux des sujets souffrant de spondylarthrite ankylosante. Dans les cas de psoriasis en plaques, on note la présence, dans les lésions psoriasiques, de concentrations de TNF plus élevées que dans la peau saine, celles-ci étant imputables à l'infiltration des cellules inflammatoires, telles que les lymphocytes T.

Deux types distincts de récepteurs du TNF (TNFR), une protéine de 55 kilodaltons (p55) et une autre de 75 kilodaltons (p75), existent naturellement sous forme de monomères membranaires (à la surface des cellules) ou de monomères solubles. L'activité biologique du TNF dépend de sa liaison à l'un ou l'autre type de TNFR membranaire.

L'étanercept est une forme dimère soluble du récepteur p75 du TNF, qui peut se lier à deux molécules de TNF. Cette liaison dimère donne lieu à une inhibition compétitive du TNF nettement plus importante que celle produite par les récepteurs solubles monomères.

Une grande partie des atteintes articulaires associées à la polyarthrite rhumatoïde sont déclenchées par des molécules pro-inflammatoires, reliées entre elles en un réseau régulé par le TNF.

L'étanercept inhibe de façon compétitive la liaison du TNF $\alpha$  aussi bien que celle du TNF $\beta$  (lymphotoxine  $\alpha$  [LT $\alpha$ ]) aux récepteurs membranaires du TNF, ce qui prive le TNF biologique de son activité. L'étanercept ne cause pas la lyse des cellules produisant le TNF *in vitro*, en présence ou en l'absence de complément.



## **Pharmacodynamie**

De plus, l'éтанercept module les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, notamment l'expression des molécules d'adhésion responsables de la migration leucocytaire (c'est-à-dire la E-sélectine et, dans une moindre mesure, la molécule d'adhésion intercellulaire 1 [ICAM-1]), les taux sériques de cytokines (comme l'IL-6 et l'IL-1) et les taux sériques de la métalloprotéinase matricielle 3 (MMP-3 ou stromélysine). On a observé que l'éтанercept exerçait un effet sur plusieurs modèles animaux d'inflammation, incluant l'arthrite induite par le collagène murin.

## **Pharmacocinétique**

Après administration d'une dose de 25 mg d'ENBREL en une seule injection sous-cutanée (s.-c.) à 25 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la demi-vie observée était de  $102 \pm 30$  heures (moyenne  $\pm$  écart-type), tandis que la clairance s'élevait à  $160 \pm 80$  mL/h. La concentration sérique maximale ( $C_{\max}$ ) se chiffrait à  $1,1 \pm 0,6$   $\mu\text{g/mL}$ , et le délai pour l'atteindre a été de  $69 \pm 34$  heures chez ces patients. Après administration de doses de 25 mg deux fois par semaine pendant six mois à ces mêmes patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ( $N = 23$ ), la  $C_{\max}$  moyenne s'établissait à  $2,4 \pm 1,0$   $\mu\text{g/mL}$ . Les concentrations sériques maximales ont été multipliées par un facteur variant de 2 à 7, et l'aire sous la courbe ( $ASC_{0-72\text{ h}}$ ) a été multipliée par quatre environ (variation : de 1 à 17) suite à une administration répétée. Les concentrations sériques du médicament chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'ont pas été mesurées pendant des périodes de traitement dépassant six mois.

Dans une autre étude, les courbes des concentrations sériques à l'état d'équilibre se sont révélées comparables chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, qui avaient été traités par ENBREL à raison de 50 mg une fois par semaine ou de 25 mg deux fois par semaine. La  $C_{\max}$  moyenne ( $\pm$  écart type), la  $C_{\min}$  et l'ASC partielle se chiffraient à  $2,4 \pm 1,5$  mg/L,  $1,2 \pm 0,7$  mg/L et à  $297 \pm 166$  mg•h/L, respectivement, chez les patients qui avaient reçu 50 mg d'ENBREL une fois par semaine ( $N = 21$ ), contre  $2,6 \pm 1,2$  mg/L,  $1,4 \pm 0,7$  mg/L et  $316 \pm 135$  mg•h/L chez ceux qui avaient reçu 25 mg d'ENBREL deux fois par semaine ( $N = 16$ ). Les concentrations sériques chez les patients atteints de psoriasis en plaques recevant ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. étaient environ deux fois plus élevée que celles des patients recevant ENBREL à 25 mg 2 f.p.s.; moyenne ( $\pm$  écart type) de  $3,8 \pm 1,9$  mg/L et de  $1,9 \pm 1,1$  mg/L, respectivement, après 12 semaines.

## **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants :** Des enfants âgés de quatre à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont reçu 0,4 mg/kg d'ENBREL deux fois par semaine (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) pendant des périodes pouvant atteindre 18 semaines. La concentration sérique moyenne observée après ces doses répétées était de 2,1  $\mu\text{g/mL}$  (variation entre 0,7 et 4,3  $\mu\text{g/mL}$ ), comparativement à 3,1  $\mu\text{g/mL}$  (variation entre 0,9 et 5,6  $\mu\text{g/mL}$ ) chez l'adulte. Les données préliminaires semblent indiquer que la clairance d'ENBREL se trouve légèrement réduite chez les enfants âgés de quatre à huit ans. Les analyses pharmacocinétiques réalisées dans cette population ont permis de calculer que l'administration de 0,8 mg/kg d'ENBREL une fois par semaine à des enfants entraînera une hausse de 11 % de la  $C_{\max}$  et une réduction de 20 % de la  $C_{\min}$  à l'état d'équilibre par comparaison à l'administration de 0,4 mg/kg d'ENBREL deux fois par semaine. Selon ces analyses, les différences pharmacocinétiques entre les schémas posologiques hebdomadaire et bihebdomadaire chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique sont de la même ampleur que celles observées chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de deux à quatre ans, les concentrations sériques d'ENBREL étaient semblables à celles observées chez les enfants plus âgés atteints de la maladie.

L'association avec le méthotrexate ne modifie pas le comportement pharmacocinétique d'ENBREL chez l'adulte. On n'a pas évalué le comportement pharmacocinétique du méthotrexate pris de façon concomitante chez les enfants âgés de quatre à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

**Sexe :** Les paramètres pharmacocinétiques n'ont fait ressortir aucune différence liée au sexe ou à l'âge chez les adultes.

**Insuffisance hépatique :** Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée afin d'analyser l'effet d'une altération de la fonction hépatique sur l'élimination d'ENBREL ou ses interactions potentielles avec le méthotrexate.

**Insuffisance rénale :** Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée afin d'analyser l'effet d'une altération de la fonction rénale sur l'élimination d'ENBREL ou ses interactions potentielles avec le méthotrexate.

## **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

### **Seringues préremplies jetables ENBREL et auto-injecteurs préremplis à usage unique**

**SureClick<sup>MD</sup> :** ENBREL doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. **NE PAS CONGELER.** Laisser le produit dans son emballage original afin de le protéger de la lumière jusqu'au moment de l'utiliser. Ne pas agiter. Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ENBREL au-delà de la date figurant sur la boîte ou sur le corps de la seringue. ENBREL peut être conservé à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C pendant une période n'excédant pas 60 jours. Lorsqu'il est conservé à la température ambiante, ENBREL doit être utilisé dans les 60 jours. Protéger de la lumière directe, de la chaleur et de l'humidité.

**Flacons à usage multiple d'ENBREL :** La barquette contenant ENBREL doit être conservée au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C. **NE PAS CONGELER.** Ne pas utiliser une barquette au-delà de la date figurant sur la boîte ou sur l'étiquette de la barquette, le flacon ou la seringue de diluant. Les flacons à usage multiple d'ENBREL peuvent être conservés à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C pendant une période n'excédant pas 60 jours. Lorsqu'il est conservé à la température ambiante, ENBREL doit être utilisé dans les 60 jours. Protéger de la lumière directe, de la chaleur et de l'humidité.

**Flacons à usage multiple d'ENBREL (solution reconstituée) :** La solution reconstituée d'ENBREL préparée avec l'eau bactériostatique pour préparations injectables, USP, (contenant 0,9 % d'alcool benzylique) qui est fournie doit être conservée au réfrigérateur dans le flacon d'origine à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, pendant une période n'excédant pas 14 jours. Elle ne doit toutefois pas être laissée à la température ambiante pendant plus de 12 heures en tout durant cette période, ce qui comprend le temps de préparation et d'administration des injections. **NE PAS CONGELER.** Toute solution non utilisée dans les 14 jours doit être jetée.

**La stabilité et la stérilité du produit reconstitué ne peuvent être garanties au-delà de 14 jours.**

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

### Renseignements destinés aux patients

ENBREL est présenté sous la forme de seringues préremplies jetables, d'auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick<sup>MD</sup> ou de flacons à usage multiple. Les composants suivants contiennent du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), qui pourrait provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex : la gaine de l'aiguille de la seringue préremplie et la gaine de l'aiguille à l'intérieur du capuchon de l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup>.

Si un patient ou un aidant doit administrer ENBREL, il faut lui montrer comment mesurer la dose exacte et comment procéder à l'injection pour assurer l'innocuité du traitement. La première injection doit se faire sous la surveillance d'un professionnel de la santé expérimenté. La capacité du patient ou de l'aidant à effectuer une injection sous-cutanée doit être évaluée. Pour effectuer les injections, l'emploi de tampons imbibés d'alcool, de tampons d'ouate ou de gaze est requis. Ceux-ci devront être obtenus séparément. Aiguilles, seringues et auto-injecteurs doivent être jetés dans un contenant résistant aux perforations. Les patients et leurs aidants doivent être renseignés sur la marche à suivre pour se débarrasser des aiguilles, des seringues et des auto-injecteurs usagés, et être mis en garde contre les risques associés à une réutilisation de ces éléments. Si le flacon contenant le produit est destiné à des usages multiples, le patient devra disposer d'un plus grand nombre de seringues et d'aiguilles.

### FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les **seringues préremplies jetables ENBREL** sont présentées en doses de 25 mg<sup>†</sup> (0,51 mL d'une solution d'éтанercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,47 mL) et de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'éтанercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL). Les seringues préremplies comportent des lignes de graduation (à tous les 0,1 mL), utiles pour la détermination de la dose en fonction du poids corporel.

<sup>†</sup> Les seringues préremplies jetables à 25 mg ne sont pas commercialisées au Canada.

Les **auto-injecteurs SureClick<sup>MD</sup> ENBREL** sont présentés en doses de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'éтанercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL). Les seringues préremplies et les auto-injecteurs sont destinés à l'administration par injection sous-cutanée.

La solution d'ENBREL est limpide, incolore, stérile et sans agent de conservation et son pH se situe à  $6,3 \pm 0,2$ . Il est possible que la solution contienne de petites particules blanches de protéine. Chaque seringue préremplie jetable d'ENBREL et chaque auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> contiennent une solution d'éтанercept dosée à 50 mg/mL renfermant 1 % de saccharose, 100 mM de chlorure de sodium, 25 mM de chlorhydrate de *l*-arginine, et 25 mM du phosphate de sodium.

Les seringues préremplies jetables ENBREL à 25 mg<sup>†</sup> et à 50 mg et les auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick<sup>MD</sup> ENBREL à 50 mg sont présentés en boîtes de quatre seringues ou de quatre auto-injecteurs avec des aiguilles de calibre 27, de 1,25 cm (0,5 po) de longueur. Une boîte de remplacement contenant une seule seringue ou un seul auto-injecteur est disponible en cas de besoin.

L'administration du contenu d'une seringue préremplie de solution d'ENBREL à 50 mg/mL ou d'un auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> prérempli de solution d'ENBREL à 50 mg/mL procure une dose équivalant à celle fournie par deux flacons de 25 mg<sup>†</sup> de poudre lyophilisée d'ENBREL lorsque celle-ci est reconstituée et administrée conformément aux directives.

<sup>†</sup> Les seringues préremplies jetables à 25 mg ne sont pas commercialisées au Canada.

Les **flacons à usage multiple d'ENBREL** renferment une poudre stérile, blanche, lyophilisée et sans agent de conservation. Après reconstitution avec 1 mL de l'eau bactériostatique stérile pour préparations injectables, USP, (contenant 0,9 % d'alcool benzylique) qui est fournie, on obtient une solution à utilisation multiple, limpide et incolore dont le pH se situe à  $7,4 \pm 0,3$  et contenant 25 mg d'étanercept, 40 mg de mannitol, 10 mg de saccharose et 1,2 mg de trométhamine.

Les flacons à usage multiple d'ENBREL sont présentés dans des boîtes contenant quatre barquettes. Chacune d'elles contient un flacon de 25 mg d'étanercept, une seringue renfermant un diluant (1 mL d'eau bactériostatique stérile pour préparations injectables, USP, contenant 0,9 % d'alcool benzylique), une aiguille de calibre 27 et de 1,25 cm (0,5 po) de longueur, un adaptateur spécial pour flacon et un piston. Quatre étiquettes servant à indiquer la date de reconstitution de la solution sont fournies dans chaque boîte. Une barquette de remplacement contenant une seule dose est disponible en cas de besoin.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

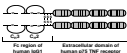
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : étanercept

Nom chimique : Sans objet. L'étanercept n'est pas une substance chimique. L'étanercept est une protéine de fusion formée à partir d'un récepteur humain du facteur de nécrose tumorale (TNFR:Fc)

Formule moléculaire et masse moléculaire : L'étanercept comprend 934 acides aminés et a un poids moléculaire apparent d'environ 150 kilodaltons. Son activité spécifique est de  $1,7 \times 10^6$  U/mg.

Formule développée :



**Domaine Fc de l'IgG<sub>1</sub>  
humaine**

**Domaine de liaison extracellulaire  
des ligands au récepteur humain  
p75 du TNF**

Propriétés  
Physicochimiques :

ENBREL est une solution limpide, incolore, stérile et sans agent de conservation dont le pH se situe à  $6,3 \pm 0,2$ . Il est possible que la solution contienne de petites particules blanches de protéine. Ce n'est pas inhabituel dans le cas d'une solution de protéine. Chaque seringue préremplie jetable ENBREL et chaque auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL contient une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL renfermant 1 % de saccharose, 100 mM de chlorure de sodium, 25 mM de chlorhydrate de *l*-arginine, et 25 mM du phosphate de sodium.

ENBREL est une poudre stérile, blanche, lyophilisée et sans agent de conservation présentée dans un flacon à usage multiple. Chaque flacon est reconstitué avec 1 mL de l'eau bactériostatique stérile pour préparations injectables, USP, (contenant 0,9 % d'alcool benzylique) fournie, ce qui permet d'obtenir une solution à utilisation multiple, limpide et incolore dont le pH se situe à  $7,4 \pm 0,3$  et contenant 25 mg d'étanercept, 40 mg de mannitol, 10 mg de saccharose et 1,2 mg de trométhamine.

## **Caractéristiques du produit**

ENBREL (étanercept) est une protéine de fusion dimère formée du domaine de liaison extracellulaire des ligands au récepteur p75 (75 kilodaltons) du facteur de nécrose tumorale humain (TNFR), couplé au domaine Fc d'une IgG<sub>1</sub> humaine (voir illustration ci-dessus). L'étanercept est produit par génie génétique et plus précisément par un système d'expression dans des cellules ovariennes de hamster chinois; sur le plan thérapeutique, il a pour but d'inhiber le TNF, une cytokine pro-inflammatoire. L'étanercept est exclusivement constitué de séquences d'acides aminés humains. Son composant Fc contient les domaines C<sub>H</sub>2 et C<sub>H</sub>3, mais non le domaine C<sub>H</sub>1 de l'IgG<sub>1</sub>.

## **ESSAIS CLINIQUES**

### **Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte**

#### Données démographiques et modalité des essais

L'innocuité et l'efficacité d'ENBREL ont été évaluées dans quatre études à répartition aléatoire, menées à double insu et contrôlées, et deux études ouvertes de longue durée. Les résultats de tous ces essais ont été exprimés en pourcentage de patients ayant connu une atténuation de leur polyarthrite rhumatoïde selon les critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR).

**Tableau 4. Résumé des données démographiques des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant participé aux essais cliniques**

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)	
Étude I (Moreland <i>et al.</i> 1999)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	10 mg ou 25 mg d'ENBREL, ou placebo administrés par voie sous-cutanée 2 f.p.s. pendant 6 mois	ENBREL à 10 mg :	76	53	84
			ENBREL à 25 mg :	78	53	74
			Placebo :	80	51	76
Étude II (Weinblatt <i>et al.</i> 1999)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	25 mg d'ENBREL ou placebo administrés par voie sous-cutanée 2 f.p.s. pendant 6 mois	ENBREL+MTX :	59	48	90
			Placebo+MTX :	30	53	73
Étude III (Bathon <i>et al.</i> 2000)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par produit actif	10 mg ou 25 mg d'ENBREL, ou MTX administrés par voie sous-cutanée 2 f.p.s. pendant 12 mois	ENBREL à 10 mg :	208	50	75
			ENBREL à 25 mg :	207	51	74
			MTX :	217	49	75
Étude IV (Klareskog <i>et al.</i> 2004)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par produit actif	25 mg d'ENBREL seul, MTX seul, ou ENBREL/MTX pendant 12 mois	ENBREL à 25 mg seul :	223	53	77
			MTX seul :	228	53	79
			ENBREL/MTX :	231	53	74

L'étude I a porté sur 234 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive et âgés de 18 ans et plus. Ces personnes avaient résisté à un traitement comprenant entre un et quatre antirhumatismaux de fond tels que l'hydroxychloroquine, les sels d'or (par voie orale ou par injections), le méthotrexate, l'azathioprine, la pénicillamine ou la sulfasalazine. Elles présentaient au moins 12 articulations sensibles, au moins 10 articulations enflées et soit une VS égale ou supérieure à 28 mm/h et une CRP de plus de 2,0 mg/dL, soit une raideur matinale durant 45 minutes et plus. Des doses de 10 ou de 25 mg d'ENBREL ou de placebo leur ont été administrées par voie s.-c. deux fois par semaine pendant six mois d'affilée. Le Tableau 5 présente les résultats obtenus par les patients ayant reçu 25 mg.

Lors de l'étude II, on a sélectionné 89 patients selon des critères d'admission similaires à ceux de l'étude I, sauf que les patients de l'étude II avaient en outre reçu du méthotrexate

pendant au moins six mois, et ce, à dose fixe pendant au moins quatre semaines (de 12,5 à 25 mg/sem.), et qu'ils présentaient au moins six articulations sensibles ou douloureuses. Ces patients ont reçu une dose de 25 mg d'ENBREL ou de placebo par voie s.-c., deux fois par semaine pendant six mois, en plus de leur dose fixe de méthotrexate.

L'étude III a servi à comparer l'efficacité d'ENBREL à celle du méthotrexate chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive. Cette étude a réuni 632 patients âgés d'au moins 18 ans et atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive récente (durée de la maladie : moins de trois ans), qui n'avaient jamais été traités par le méthotrexate et présentaient au moins 12 articulations sensibles, au moins 10 articulations enflées et soit une VS égale ou supérieure à 28 mm/h et une CRP de plus de 2,0 mg/dL, soit une raideur matinale durant 45 minutes ou plus. Des doses de 10 ou de 25 mg d'ENBREL leur ont été administrées par voie s.-c. deux fois par semaine pendant 12 mois d'affilée. On a mis fin au mode en double insu après que tous les patients eurent suivi au moins 12 mois de traitement (avec une durée médiane de 17,3 mois). Le Tableau 5 présente les résultats des patients ayant reçu des doses de 25 mg. Des comprimés de méthotrexate (à une dose passant progressivement de 7,5 mg/semaine à un maximum de 20 mg/semaine au cours des huit premières semaines de l'essai) ou de placebo ont été administrés à raison d'une fois par semaine, le jour de l'injection de placebo ou d'ENBREL, respectivement.

Une fois l'étude III terminée, les patients pouvaient continuer le traitement dans le cadre d'une étude de prolongation de longue durée. Cette étude multicentrique et ouverte a permis de suivre durant une période allant jusqu'à 9,6 ans 486 patients (âge moyen : 50 ans; 75 % de femmes au départ) ayant pris part à l'étude III. Tous les patients ont reçu 25 mg d'ENBREL par voie s.-c. deux fois par semaine et ont été suivis afin d'évaluer les effets de l'administration prolongée d'ENBREL sur l'innocuité du produit, la qualité de vie liée à la santé et la prévention de l'invalidité. Les lésions structurales, mesurées par l'activité clinique de la maladie et sa progression sur le plan radiographique, ont été évaluées cinq ans après le début de l'étude.

L'étude IV a servi à évaluer 682 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis six mois à 20 ans (sept ans en moyenne) qui avaient mal répondu à au moins un antirhumatisme de fond, hormis le méthotrexate. Une minorité de patients (43 %) avaient déjà reçu du méthotrexate à une dose moyenne de 12,9 mg pendant deux ans en moyenne avant de participer à l'essai. Les sujets étaient exclus de cette étude si le méthotrexate avait été interrompu en raison d'un manque d'efficacité ou d'un problème concernant l'innocuité.

Les patients ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir du méthotrexate seulement (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane de 20 mg), ENBREL seulement (25 mg deux fois par semaine) ou une association d'ENBREL et de méthotrexate (aux mêmes doses que ci-dessus). Les paramètres étaient la réponse ACR, le score d'activité de la maladie (DAS, Disease Activity Score), le score de Sharp et l'innocuité.

Une autre étude de prolongation de longue durée a permis de suivre des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire au traitement antirhumatisme de fond (définie comme une réponse moins qu'optimale à au moins un antirhumatisme de fond déjà employé) qui avaient été admis à huit études antérieures sur ENBREL. Cette étude multicentrique a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de plus de



10 ans par l'étanercept chez 581 patients (âge moyen : 50 ans; 80 % de femmes au départ). L'étanercept a été administré à raison de 50 mg par voie s.-c. chaque semaine, sous forme de deux injections de 25 mg le même jour ou à trois ou quatre jours d'intervalle. Le suivi de ces patients pouvait atteindre 11,3 ans et a servi à évaluer l'innocuité à long terme de l'étanercept et l'amélioration des capacités physiques ou la diminution de l'invalidité (évaluation à cinq ans) ainsi que la qualité de vie.

### Résultats des études

Le pourcentage de patients traités par ENBREL qui ont obtenu des scores de réponse ACR de 20, de 50 ou de 70 est resté constant dans les quatre essais. Les résultats des études I, II et III sont résumés au Tableau 5. Ceux de l'étude IV le sont au Tableau 7.

**Tableau 5. Réponses ACR obtenues dans les essais contre placebo et produit actif (Pourcentage de patients)**

Réponse	Contre placebo				Contre produit actif	
	Étude I		Étude II		Étude III*	
	Placebo N = 80	ENBREL <sup>a</sup> N = 78	MTX/ Placebo N = 30	MTX/ ENBREL <sup>a</sup> N = 59	MTX N = 217	ENBREL <sup>a</sup> N = 207
<b>ACR 20</b>						
Semaine 2	1 %	32 %	10 %	47 %	S.O.	S.O.
Mois 3	23 %	62 % <sup>b</sup>	33 %	66 % <sup>b</sup>	56 %	62 %
Mois 6	11 %	59 % <sup>b</sup>	27 %	71 % <sup>b</sup>	58 %	65 %
Mois 12	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	65 %	72 %
<b>ACR 50</b>						
Semaine 2	0 %	6 %	0 %	7 %	S.O.	S.O.
Mois 3	8 %	41 % <sup>b</sup>	0 %	42 % <sup>b</sup>	24 %	29 %
Mois 6	5 %	40 % <sup>b</sup>	3 %	39 % <sup>b</sup>	32 %	40 %
Mois 12	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	43 %	49 %
<b>ACR 70</b>						
Semaine 2	0 %	1 %	0 %	3 %	S.O.	S.O.
Mois 3	4 %	15 % <sup>b</sup>	0 %	15 % <sup>b</sup>	7 %	13 % <sup>c</sup>
Mois 6	1 %	15 % <sup>b</sup>	0 %	15 % <sup>b</sup>	14 %	21 % <sup>c</sup>
Mois 12	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	22 %	25 %

MTX = méthotrexate

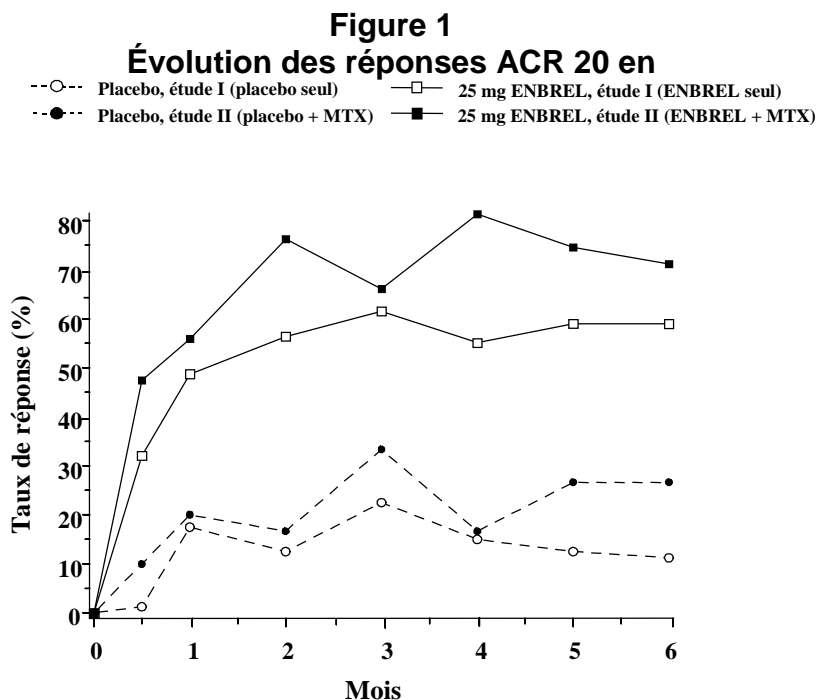
<sup>a</sup> 25 mg d'ENBREL s.-c. deux fois par semaine

<sup>b</sup>  $p < 0,01$ , ENBREL p/r au placebo

<sup>c</sup>  $p < 0,05$ , ENBREL p/r au MTX

\* L'étude III a été menée auprès de patients n'ayant jamais reçu de MTX.

La Figure 1 illustre l'évolution temporelle des taux de réponse ACR 20 parmi les patients recevant un placebo ou 25 mg d'ENBREL dans le cadre des études I et II. L'évolution des réponses relatives à ENBREL a été similaire dans l'étude III.



Chez les patients traités par ENBREL, la réponse clinique s'est généralement manifestée au bout de une à deux semaines de traitement, et presque toujours en moins de trois mois. Une évolution de la réponse en fonction de la dose a été observée dans les études I et III : la dose de 25 mg d'ENBREL s'est révélée plus efficace que celle de 10 mg (cette dernière n'a pas été évaluée dans l'étude II). ENBREL s'est révélé significativement supérieur au placebo pour tous les éléments de la réponse ACR ainsi que pour d'autres mesures de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde non comprises dans les critères servant à établir la réponse ACR, comme la raideur matinale. L'essai clinique contrôlé (étude II) portant sur l'association d'ENBREL et de méthotrexate (N = 59 pour l'association ENBREL/méthotrexate; N = 30 pour le méthotrexate seul) n'a porté que sur un petit nombre de patients et a été relativement court (six mois).

Au cours de l'étude III, les taux de réponse ACR et l'amélioration de chacun des éléments servant à l'établir se sont maintenus pendant les 24 mois de traitement par ENBREL. Pendant les deux années de l'étude, 23 % des patients traités par ENBREL ont obtenu une réponse clinique marquée, c'est-à-dire le maintien d'une réponse ACR 70 pendant une période de six mois.

Dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte de l'étude III, les réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ont été observées durant cinq et 10 ans. Des 468 patients admis, 297 ont continué à prendre ENBREL pendant une période atteignant cinq ans. Parmi ces derniers, 61 %, 49 % et 30 % ont eu, respectivement, une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 au bout de cinq ans. Des 297 patients, 168 ont ensuite poursuivi le traitement par ENBREL jusqu'à 9,6 ans; de ces derniers, 66 %, 46 % et 30 % ont eu une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 au bout de 9 ans.

Le Tableau 6 reprend les chiffres correspondant aux divers éléments ayant servi à établir la réponse ACR au cours de l'étude I. Des résultats similaires ont été observés chez les patients traités par ENBREL dans le cadre des études II et III.

**Tableau 6. Éléments des réponses ACR – Étude I**

Paramètre (médiane)	Placebo N = 80		ENBREL <sup>a</sup> N = 78	
	Départ	3 mois	Départ	3 mois*
Nombre d'articulations sensibles <sup>b</sup>	34	29,5	31,2	10,0 <sup>f</sup>
Nombre d'articulations enflées <sup>c</sup>	24	22	23,5	12,6 <sup>f</sup>
Évaluation globale de l'état physique <sup>d</sup>	7	6,5	7	3,0 <sup>f</sup>
Évaluation globale du patient <sup>d</sup>	7	7	7	3,0 <sup>f</sup>
Douleur <sup>d</sup>	6,9	6,6	6,9	2,4 <sup>f</sup>
Indice d'invalidité <sup>e</sup>	1,7	1,8	1,6	1,0 <sup>f</sup>
VS (mm/h)	31	32	28	15,5 <sup>f</sup>
CRP (mg/dL)	2,8	3,9	3,5	0,9 <sup>f</sup>

\* Les résultats à six mois ont fait apparaître une amélioration similaire.

<sup>a</sup> 25 mg d'ENBREL par voie s.-c. deux fois par semaine.

<sup>b</sup> Sur une échelle allant de 0-71.

<sup>c</sup> Sur une échelle allant de 0-68.

<sup>d</sup> Échelle visuelle analogique; 0 = le meilleur résultat, 10 = le moins bon résultat.

<sup>e</sup> Questionnaire d'évaluation de la santé; 0 = le meilleur résultat, 3 = le moins bon résultat; comprend huit catégories : habillement et soins personnels, capacité de se lever, alimentation, marche, hygiène, capacité d'atteindre des objets, préhension et activités.

<sup>f</sup>  $p < 0,01$ , ENBREL contre placebo, selon le pourcentage moyen de variation par rapport au départ.

Un essai complémentaire à répartition aléatoire, contrôlé et à double insu a permis d'évaluer 180 patients selon des critères similaires à ceux de l'étude I. Des doses de 0,25 mg/m<sup>2</sup>, de 2 mg/m<sup>2</sup> et de 16 mg/m<sup>2</sup> d'ENBREL ont été administrées par voie s.-c. deux fois par semaine pendant trois mois d'affilée. Plus la dose était forte, plus le pourcentage de patients obtenant une réponse ACR 20 a été élevé, 75 % des patients ayant obtenu ce résultat dans le groupe traité par la dose la plus élevée (16 mg d'ENBREL par m<sup>2</sup>).

Après l'arrêt d'ENBREL, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. D'après les résultats d'études ouvertes, la reprise du traitement par ENBREL après des arrêts pouvant atteindre 18 mois a entraîné des réponses cliniques de la même ampleur que chez les patients qui avaient reçu le médicament sans interruption.

Des cas de réponse soutenue pouvant atteindre environ 10 ans ont également été objectivés dans le cadre d'un deuxième essai de prolongation ouvert portant sur le traitement par ENBREL. Des 581 patients admis à l'essai, 365 ont continué à prendre ENBREL durant cinq ans. Parmi ces derniers, 73 %, 49 % et 24 % ont eu, respectivement, une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 au bout de cinq ans. Des 365 patients, 225 ont ensuite poursuivi le traitement par ENBREL jusqu'à 10 ans; de ces derniers, 71 %, 52 % et 27 % ont eu, respectivement, une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 au bout de 10 ans. De 57 à 83 % des patients qui recevaient initialement du méthotrexate ou des corticostéroïdes en concomitance ont été capables d'en réduire les

doses ou de mettre fin à ces traitements concomitants tout en conservant leur réponse clinique.

Dans le cadre de l'étude IV, les patients ayant reçu dès le départ l'association d'ENBREL et de méthotrexate ont été significativement plus nombreux à obtenir des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70, ainsi qu'une plus forte amélioration de leur score DAS aussi bien à six mois qu'à 12 mois par rapport aux sujets appartenant aux groupes traités par un seul médicament (Tableau 7). Vingt-quatre pour cent des patients ayant reçu à la fois ENBREL et du méthotrexate ont obtenu une réponse clinique marquée dans les 12 mois.

Les pourcentages de patients à avoir connu une faible activité de leur maladie (définie par un score DAS < 2,4) à 12 mois ont été de 35, de 39 et de 61 % dans les groupes traités par le méthotrexate seulement, ENBREL seulement et par l'association d'ENBREL et de méthotrexate, respectivement. Une rémission (définie par un score DAS inférieur à 1,6) a été constatée chez 14, 18 et 37 % des membres des groupes traités par le méthotrexate seulement, par ENBREL seulement et par l'association ENBREL et méthotrexate, respectivement.

**Tableau 7. Résultats de l'étude IV sur l'efficacité clinique : Comparaison du MTX utilisé seul, d'ENBREL utilisé seul et de l'association d'ENBREL et de MTX chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis six mois à 20 ans (pourcentage de patients)**

Critère de jugement	MTX (N = 228)	ENBREL (N = 223)	ENBREL/MTX (N = 231)
<b>ACR N<sup>a</sup></b>			
Mois 6	<b>12,2</b>	14,7 <sup>b</sup>	18,3 <sup>d, e</sup>
Mois 12	34,4	38,0	48,1 <sup>d, e</sup>
ACR 20			
Mois 12	75 %	76 %	85 % <sup>c, d</sup>
ACR 50			
Mois 12	43 %	48 %	69 % <sup>d, e</sup>
ACR 70			
Mois 12	19 %	24 %	43 % <sup>d, e</sup>
<b>Réponse clinique marquée<sup>g</sup></b>	6 %	10 %	24 % <sup>f</sup>
<b>DAS<sup>a, h</sup></b>			
Départ	5,5	5,7	5,5
Mois 12	3,0	3,0	2,3 <sup>d, e</sup>

<sup>a</sup> Ces valeurs sont des moyennes.

<sup>b</sup>  $p < 0,01$  en ce qui concerne les comparaisons d'ENBREL au MTX.

<sup>c</sup>  $p < 0,05$  en ce qui concerne les comparaisons d'ENBREL/MTX à ENBREL.

<sup>d</sup>  $p < 0,01$  en ce qui concerne les comparaisons d'ENBREL/MTX au MTX.

<sup>e</sup>  $p < 0,01$  en ce qui concerne les comparaisons d'ENBREL/MTX à ENBREL.

<sup>f</sup>  $p < 0,001$  en ce qui concerne les comparaisons d'ENBREL/MTX à ENBREL utilisé seul ou au MTX utilisé seul.

<sup>g</sup> On entend par une réponse clinique marquée la persistance d'une réponse ACR 70 pendant six mois d'affilée.

<sup>h</sup> Score d'activité de la maladie (DAS).

### Réponse sur le plan de la capacité physique

Au cours des études I, II et III, l'incapacité physique et l'invalidité ont été évaluées à l'aide du questionnaire HAQ (Health Assessment Questionnaire; Questionnaire

d'évaluation de l'état de santé). En outre, dans le cadre de l'étude III, les patients ont dû remplir le questionnaire SF-36 Health Survey. Au cours des études I et II, et par comparaison aux résultats constatés avec le placebo, les sujets traités par 25 mg d'ENBREL deux fois par semaine ont présenté une plus forte amélioration de leur score HAQ de départ entre le premier mois et la fin du 6<sup>e</sup> mois en ce qui concerne l'indice de l'invalidité (HAQ-DI) ( $p < 0,001$ ) (0 = aucune invalidité, et 3 = invalidité grave). Pendant l'étude I, l'amélioration moyenne du score HAQ entre le début de l'étude et le 6<sup>e</sup> mois a atteint 0,6 (passage de 1,6 à 1,0) dans le groupe traité par 25 mg d'ENBREL, contre 0 (maintien à 1,7) dans le groupe placebo. Pour ce qui est de l'étude II, l'amélioration moyenne constatée entre le début de l'étude et le 6<sup>e</sup> mois a été de 0,7 (passage de 1,5 à 0,7) chez les sujets ayant reçu 25 mg d'ENBREL deux fois par semaine. Dans le cadre des études I et III, tous les sous-domaines du questionnaire HAQ se sont améliorés chez les patients traités par ENBREL.

Dans le cadre de l'étude III, les sujets traités par 25 mg d'ENBREL deux fois par semaine ont connu une plus forte amélioration de leur score SF-36 traduisant leur capacité physique que les personnes qui avaient reçu 10 mg d'ENBREL deux fois par semaine. Ils n'ont en outre présenté aucune aggravation du score SF-36 témoignant des capacités mentales.

Lors d'études ouvertes ayant porté sur ENBREL, les améliorations de la capacité physique ainsi que les résultats des mesures de l'incapacité (score HAQ-DI) se sont maintenus pendant plus de 10 ans. Dans la première étude portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire au traitement antirhumatismal de fond depuis 13 ans en moyenne, le score HAQ-DI de départ moyen était de 1,5 (mesuré le jour de l'administration de la première dose d'éтанерcept, ou avant ce jour, lors de l'étude sur l'instauration de l'éтанерcept). Au bout de 10 ans, le score HAQ-DI moyen se situait à 1,0, ce qui représente une amélioration moyenne de 21 %. Lors d'une deuxième étude menée chez des patients dont le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde remontait à trois ans en moyenne, le score HAQ-DI de départ moyen était de 1,3. Au bout de 9 ans, le score HAQ-DI moyen se situait à 0,7, une amélioration moyenne de 31 %.

Pendant l'étude IV, les scores HAQ moyens sont passés de 1,7, de 1,7 et de 1,8 qu'ils étaient au départ à 1,1, à 1,0 et à 0,8 au 12<sup>e</sup> mois dans les groupes traités par méthotrexate, par ENBREL et par ENBREL/méthotrexate, respectivement ( $p < 0,01$  lors de la comparaison des résultats de l'association par rapport à ceux du méthotrexate et d'ENBREL utilisés seuls). Vingt-neuf pour cent des patients traités par le méthotrexate seulement ont connu une amélioration de leur score HAQ d'une unité au moins, contre 40 et 51 % des patients des groupes traités par ENBREL seulement et par ENBREL/méthotrexate, respectivement. De plus, 24 % des patients du groupe ayant reçu l'association médicamenteuse qui présentaient au départ un certain degré d'invalidité selon le questionnaire HAQ ont obtenu un score HAQ de 0 (aucune invalidité) au 12<sup>e</sup> mois.

### Réponse objectivée par radiographie

Au cours de l'étude III, la détérioration structurale a été évaluée par radiographie et exprimée en fonction de la variation du score total de Sharp (STS) et de ses éléments, et de celle des scores rendant compte de l'érosion osseuse et du pincement de l'interligne

articulaire (JSN, *joint space narrowing*). Des radiographies des mains et des poignets, ainsi que des avant-pieds, ont été réalisées au début de l'étude, puis à six mois, à 12 mois et à 24 mois. Elles ont été évaluées par des radiologues qui ignoraient à quel groupe de traitement les patients appartenaient. Le Tableau 8 indique les résultats obtenus. Une différence significative a été observée en ce qui concerne la variation du score d'érosion osseuse à six mois, et elle s'est maintenue à 12 mois.

**Tableau 8. Variation moyenne des résultats radiographiques au cours de périodes de 6 et de 12 mois pendant l'étude III**

		MTX	25 mg ENBREL	MTX-ENBREL (Intervalle de confiance de 95 %*)	Valeur de <i>p</i>
12 mois	Score total de Sharp	1,59	1	0,59 (-0,12; 1,30)	0,11
	Score d'érosion	1,03	0,47	0,56 (0,11; 1,00)	0,002
	Score JSN	0,56	0,52	0,04 (-0,39; 0,46)	0,529
6 mois	Score total de Sharp	1,06	0,57	0,49 (0,06; 0,91)	0,001
	Score d'érosion	0,68	0,3	0,38 (0,09; 0,66)	0,001
	Score JSN	0,38	0,27	0,11 (-0,14; 0,35)	0,585

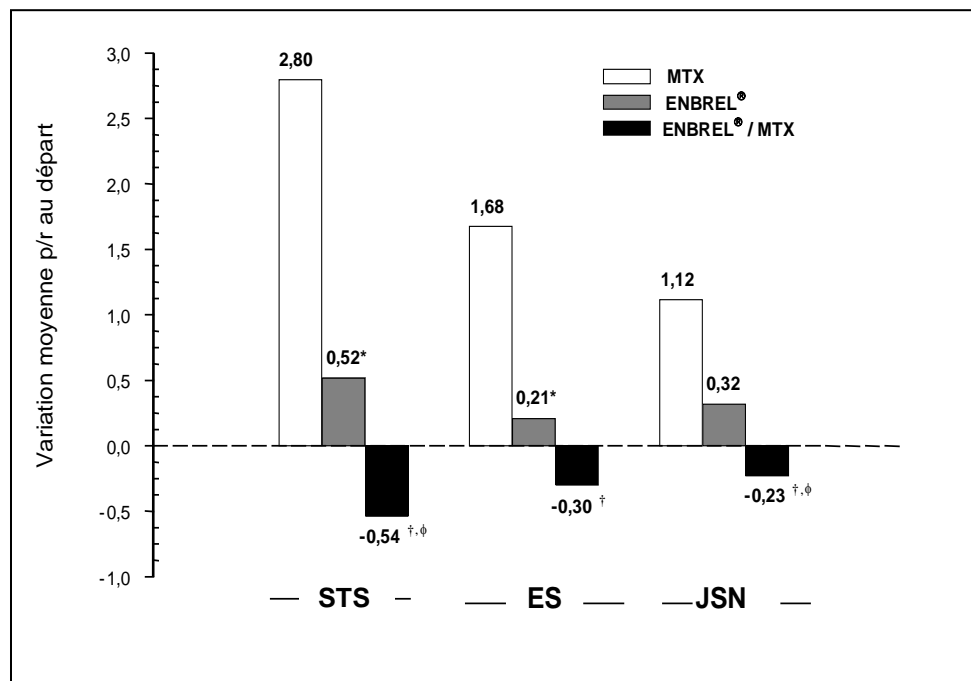
\*Intervalles de confiance de 95 % pour l'ampleur des variations des scores entre le MTX et ENBREL

Les patients ont poursuivi le traitement qui leur avait été assigné au hasard pendant la deuxième année de l'étude III. Soixante-douze pour cent des patients ont subi des radiographies à 24 mois. Par rapport à la situation du groupe traité par le méthotrexate, la progression du STS et du score d'érosion a été freinée de façon beaucoup plus marquée dans le groupe traité par 25 mg d'ENBREL, ce qui a été aussi le cas de la progression du score JSN. Ces écarts n'ont pas atteint le seuil de la signification statistique.

Au cours de la phase de prolongation ouverte (cinquième année de l'étude III), l'inhibition de la détérioration structurale s'est maintenue chez les patients traités par 25 mg d'ENBREL. Les patients initialement traités par le méthotrexate seulement ont manifesté un ralentissement encore plus prononcé de l'évolution de leur maladie objectivée par radiographie une fois qu'ils ont commencé leur traitement par ENBREL.

Dans le cadre de l'étude IV, la progression de la maladie sur le plan radiographique (STS) a été significativement moins marquée au 12<sup>e</sup> mois chez les patients ayant reçu l'association d'ENBREL et de méthotrexate, que chez ceux qui avaient reçu ENBREL seulement ou le méthotrexate seulement (Figure 2). Dans le groupe traité par le méthotrexate, 57 % des patients n'ont pas connu de progression de leur maladie sur le plan radiographique (variation du STS de 0,5 au maximum) au 12<sup>e</sup> mois, contre 68 et 80 % dans les groupes traités par ENBREL seulement et ceux ayant reçu l'association ENBREL/méthotrexate, respectivement. Une réduction significative du STS (-0,54) a été constatée dans le groupe traité par l'association ENBREL/méthotrexate à 12 mois [IC de 95 %, (-1,00 à -0,07)], ce qui témoigne de l'inhibition de la détérioration structurale.

**Figure 2. Variation moyenne des résultats des radiographies à 12 mois au cours de l'étude IV**



Comparaison par paires des valeurs de  $p$  :

\*  $p < 0,05$  en ce qui concerne la comparaison d'ENBREL au MTX

†  $p < 0,05$  en ce qui concerne la comparaison d'ENBREL/MTX au MTX

φ  $p < 0,05$  en ce qui concerne la comparaison d'ENBREL/MTX à ENBREL

STS = score total de Sharp

JSN = pincement de l'interligne articulaire

ES = score d'érosion osseuse

### Résultats chez les patients âgés

Au total, 480 patients âgés (65 ans ou plus) atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été étudiés dans le cadre d'essais cliniques. Leurs réponses cliniques ont été comparables à celles observées chez leurs homologues plus jeunes.

### Administration hebdomadaire

L'innocuité et l'efficacité d'une dose de 50 mg d'ENBREL (deux injections s.-c. de 25 mg) une fois par semaine ont été évaluées lors d'une étude menée à double insu, contrôlée par placebo et portant sur 420 patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde évolutive. Dans le cadre de cet essai, 53 patients ont reçu un placebo, 214 ont reçu des injections de 50 mg d'ENBREL une fois par semaine, et 153, des injections de 25 mg d'ENBREL deux fois par semaine (à des intervalles de 72 à 96 heures). Les bilans d'innocuité et d'efficacité des deux traitements par ENBREL se sont révélés similaires.

### Autres études

Une étude ouverte à groupe unique a été menée pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de l'étanercept fabriqué selon un procédé modifié, administré hebdomadairement pendant des périodes pouvant atteindre 24 semaines à 220 patients

atteints de polyarthrite rhumatoïde n'ayant jamais été traités par l'éтанercept et ne recevant pas de traitement par le méthotrexate. Les données sur l'immunogénicité sont comparables à celles provenant des autres études portant sur l'éтанercept. La présence d'anticorps bloquants a été décelée chez 4,5 % des patients à la 12<sup>e</sup> semaine et chez 0,5 % des patients à la 24<sup>e</sup> semaine. Dans cette étude, comme dans les études antérieures, la présence d'anticorps neutralisants n'a été décelée chez aucun patient. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité (sur les plans des événements indésirables et de l'immunogénicité) de l'éтанercept fabriqué selon le procédé modifié, était comparable à celui de l'éтанercept fabriqué selon le procédé antérieur (voir PARTIE I/ EFFETS INDÉSIRABLES/ Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

### **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

#### Aspect démographique de l'étude et modalité de l'essai

L'innocuité et l'efficacité d'ENBREL ont été évaluées dans le cadre d'une étude menée en deux étapes auprès de 69 enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de mode d'apparition variable. Des patients âgés de quatre à 17 ans victimes de poussées évolutives d'une forme modérée ou grave d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, réfractaires ou intolérants au méthotrexate, ont été recrutés. Ils ont reçu un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, de la prednisone, ou les deux, à dose fixe (0,2 mg/kg/jour au moins ou 10 mg maximum). Pendant la 1<sup>re</sup> partie de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg d'ENBREL par voie s.-c., deux fois par semaine (avec un maximum de 25 mg par dose). Dans la 2<sup>e</sup> partie, les patients ayant manifesté une réponse clinique au 90<sup>e</sup> jour ont été répartis aléatoirement en deux groupes, le premier restant sous ENBREL et le second recevant un placebo pendant quatre mois, durant lesquels on a tenté de détecter une éventuelle poussée de leur maladie. Les réponses ont été mesurées à l'aide de l'indice DOI (DOI, *JIA Definition of Improvement*), qui définit l'atténuation de l'arthrite juvénile idiopathique comme une amélioration égale ou supérieure à 30 % d'au moins trois des six critères principaux d'arthrite juvénile idiopathique et une aggravation égale ou supérieure à 30 % d'un de ces six critères au maximum (nombre d'articulations atteintes, réduction de la mobilité, évaluations globales par le médecin, d'une part, par le patient/un parent, d'autre part, évaluation fonctionnelle et VS). La poussée d'arthrite, quant à elle, a été définie comme une aggravation d'au moins 30 % de trois des six critères principaux de l'arthrite juvénile idiopathique, accompagnée d'une amélioration d'au moins 30 % d'un de ces six critères au maximum, et ce, avec un minimum de deux articulations atteintes.



**Tableau 9. Résumé des données démographiques sur les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant participé aux essais cliniques**

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
Étude I (Lovell <i>et al.</i> 2000)	Étude multicentrique, en deux parties, menée auprès d'enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	1 <sup>re</sup> partie : 0,4 mg/kg d'ENBREL (maximum de 25 mg par dose) administré par voie sous-cutanée 2 f.p.s. pendant 90 jours			
		2 <sup>e</sup> partie : 0,4 mg/kg d'ENBREL (maximum de 25 mg par dose) ou placebo administrés par voie sous-cutanée 2 f.p.s. pendant quatre mois ou jusqu'à une poussée de la maladie, si cette dernière survenait après moins de quatre mois.			
		ENBREL :	25	9	76
		Placebo :	26	12	58

#### Résultats de l'étude

Dans la 1<sup>re</sup> partie de l'étude, 51 des 69 patients (74 %) ont présenté une réponse clinique et sont passés à la 2<sup>e</sup> partie. Au cours de celle-ci, 7 des 25 patients restant sous ENBREL (28 %) ont connu une poussée d'arthrite, contre 21 des 26 ayant reçu le placebo (81 %) ( $p = 0,0030$ ). Dès le début de la 2<sup>e</sup> partie, le délai moyen d'apparition d'une poussée a été de 116 jours au moins pour les patients sous ENBREL, contre 28 jours pour ceux sous placebo. Tous les critères principaux d'arthrite juvénile idiopathique se sont aggravés dans le groupe placebo, alors qu'ils sont restés stables ou se sont améliorés dans celui ayant continué de recevoir ENBREL. Les données laissaient augurer une fréquence accrue de poussées parmi les patients dont la VS était plus élevée au départ. Certains patients qui étaient restés sous ENBREL après avoir présenté une réponse clinique au 90<sup>e</sup> jour et être passés à la 2<sup>e</sup> partie de l'étude ont continué à bénéficier d'une amélioration de leur état entre le mois 3 et le mois 7, alors que les membres du groupe placebo n'ont rien connu de semblable.

La majorité des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique qui ont présenté une poussée d'arthrite pendant la 2<sup>e</sup> partie et qui sont revenus au traitement par ENBREL jusqu'à quatre mois après avoir cessé de recevoir ce médicament y ont de nouveau répondu dans le cadre d'études ouvertes. Une réponse durable a été observée pendant plus de quatre ans chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

Aucune étude n'a porté sur des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire pour évaluer les effets de la poursuite d'un traitement par ENBREL chez les patients qui n'avaient pas répondu pendant les trois premiers mois suivant l'instauration du traitement, ou pour évaluer l'association du méthotrexate à ENBREL.

### **Rhumatisme psoriasique chez l'adulte**

#### Aspect démographique de l'étude et modalité de l'essai

L'innocuité et l'efficacité d'ENBREL ont été évaluées dans une étude à répartition aléatoire, menée à double insu et contrôlée par placebo, qui a porté sur 205 adultes atteints de rhumatisme psoriasique. Ces personnes étaient âgées de 18 à 70 ans et souffraient de rhumatisme psoriasique évolutif (au moins trois articulations enflées et au moins trois articulations sensibles) sous au moins l'une des formes suivantes : (1) atteinte interphalangienne distale (DIP); (2) polyarthrite (absence de nodules rhumatoïdes et présence de psoriasis); (3) arthrite mutilante; (4) rhumatisme psoriasique asymétrique; ou (5) affection évoquant une spondylarthrite ankylosante. Les patients présentaient également un psoriasis en plaques avec une lésion cible typique de 2 cm de diamètre au moins. Ceux qui étaient déjà traités par le méthotrexate (à une dose fixe depuis au moins deux mois) ont pu le poursuivre à une dose fixe de 25 mg ou moins par semaine. Les doses de 25 mg d'ENBREL ou de placebo ont été administrées par voie s.-c. deux fois par semaine pendant la période initiale de six mois réalisée à double insu. Les patients ont tous reçu un traitement à l'insu pendant une période d'entretien de six mois, jusqu'à ce que tous les patients aient poursuivi la période contrôlée initiale de six mois. Après cette période, les patients ont reçu ENBREL à 25 mg, deux fois par semaine, dans le cadre d'une phase de prolongation ouverte de 48 semaines.

**Tableau 10. Résumé des données démographiques sur les patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant participé aux essais cliniques**

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
Étude I (Mease <i>et al.</i> 2004)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès d'adultes atteints de rhumatisme psoriasique	25 mg d'ENBREL ou placebo administrés par voie sous-cutanée 2 f.p.s. pendant au plus 12 mois  ENBREL : Placebo :	101 104	47 48	55 43
Prolongation sans insu de l'étude I (Mease <i>et al.</i> 2006)	Étude de prolongation multicentrique réalisée sans insu auprès d'adultes atteints d'arthrite psoriasique	25 mg d'ENBREL administré par voie sous-cutanée 2 f.p.s. pendant la période de prolongation de 48 semaines	169	47,0	49

Dans la période de l'étude réalisée à double insu, la proportion de patients ayant interrompu leur traitement était d'environ 20 % (31 % parmi les patients ayant reçu le placebo et 8 % parmi les patients traités par ENBREL). La proportion de patients ayant interrompu leur traitement en raison d'événements indésirables était d'environ 1 % tant dans le groupe sous ENBREL que dans le groupe sous placebo, alors que la proportion de patients ayant interrompu leur traitement en raison d'un manque d'efficacité s'est élevée à 5 % dans le groupe sous ENBREL et à 22 % dans le groupe sous placebo.

Dans la période de l'étude réalisée sans insu, la proportion de patients ayant interrompu leur traitement était d'environ 12 %. La proportion de patients ayant interrompu leur traitement en raison d'événements indésirables était d'environ 2 %, tout comme la proportion de patients ayant interrompu leur traitement en raison d'un manque d'efficacité.

#### Résultats de l'étude

Les résultats ont été exprimés en pourcentages de patients ayant obtenu des réponses ACR 20, 50 et 70 et en pourcentages de ceux qui ont enregistré une amélioration selon les critères de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC). Le Tableau 11 présente une récapitulation de ces résultats.

**Tableau 11. Réponse des patients atteints de rhumatisme psoriasique lors d'un essai contrôlé par placebo**

Résultats obtenus pour le rhumatisme psoriasique	Pourcentage de patients	
	Placebo N = 104	ENBREL <sup>a</sup> N = 101
<b><u>ACR 20</u></b>		
Mois 1	11	38 <sup>b</sup>
Mois 3	15	59 <sup>b</sup>
Mois 6	13	50 <sup>b</sup>
<b><u>ACR 50</u></b>		
Mois 1	2	11 <sup>c</sup>
Mois 3	4	38 <sup>b</sup>
Mois 6	4	37 <sup>b</sup>
<b><u>ACR 70</u></b>		
Mois 1	0	1
Mois 3	0	11 <sup>b</sup>
Mois 6	1	9 <sup>c</sup>
<b><u>PsARC</u></b>		
Mois 1	24	56 <sup>b</sup>
Mois 3	31	72 <sup>b</sup>
Mois 6	23	70 <sup>b</sup>
<b><u>Résultats obtenus pour le psoriasis</u></b>		
	Pourcentage de patients	
PASI <sup>d</sup> (sous-groupe de patients <sup>e</sup> )	(N = 62)	(N = 66)
50 % d'amélioration		
Mois 1	13	18
Mois 3	15	36 <sup>c</sup>
Mois 6	18	47 <sup>b</sup>
75 % d'amélioration		
Mois 1	2	8
Mois 3	8	12
Mois 6	3	23 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> 25 mg d'ENBREL s.-c. deux fois par semaine

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , ENBREL contre placebo

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , ENBREL contre placebo

<sup>d</sup> *Psoriasis Area and Severity Index* (Indice d'étendue et de gravité du psoriasis)

<sup>e</sup> Patients dont le psoriasis couvrait au moins 3% de la surface corporelle

Chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique ayant reçu ENBREL, des réponses cliniques ont été observées dès la première consultation à la quatrième semaine (25 % des patients). Le délai médian écoulé avant l'apparition d'une réponse était de 12 semaines; 75 % des patients ont obtenu une réponse avant la 36<sup>e</sup> semaine. Les réponses se sont maintenues pendant les six premiers mois de traitement et pendant la période d'entretien. ENBREL s'est révélé significativement plus efficace que le placebo dans toutes les mesures de l'activité de la maladie ( $p < 0,001$ ), et les réponses ont été similaires avec ou sans traitement concomitant par le méthotrexate.

Au cours de la période de prolongation réalisée sans insu, les réponses ACR20/50/70, la réponse au traitement selon les critères de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC), de même que toutes les mesures de l'activité de la maladie se sont maintenues ou améliorées chez les patients qui ont continué de recevoir l'étanercept pendant une période supplémentaire maximale de 48 semaines. Des améliorations comparables ont été observées chez les patients ayant reçu le placebo au cours de la période de l'étude réalisée à double insu, après qu'ils aient commencé à recevoir ENBREL pendant la période réalisée sans insu. À la 48<sup>e</sup> semaine de la période réalisée sans insu, 63 %, 46 % et 18 % des patients ont obtenu ou maintenu une réponse ACR20, ACR50 et ACR70, respectivement, et 82 % des patients ont répondu au traitement selon les critères de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC).

Les lésions psoriasiques ont également régressé avec ENBREL, par rapport au placebo, comme l'ont montré les pourcentages de patients obtenant des améliorations en fonction de l'indice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Au cours de la période de prolongation réalisée sans insu, la disparition complète ou quasi complète du psoriasis sur la lésion cible, de même que les réponses PASI 50/75/90, se sont maintenues ou améliorées chez les patients qui ont continué de recevoir l'étanercept pendant une période supplémentaire maximale de 48 semaines. Des améliorations comparables ont été observées chez les patients ayant reçu le placebo au cours de la période de l'étude réalisée à double insu, après qu'ils aient commencé à recevoir ENBREL. À la 48<sup>e</sup> semaine de la période réalisée sans insu, 55 % des patients ne présentaient aucun ou presque aucun psoriasis selon la réponse observée sur la lésion cible. Chez un sous-groupe de patients présentant un psoriasis touchant au moins 3 % de la surface corporelle, 67 % des patients avaient obtenu une réponse PASI 50 et 38 % des patients avaient obtenu une réponse PASI 75 à la 48<sup>e</sup> semaine de la période réalisée sans insu. Les réponses observées d'après l'évaluation globale statique du psoriasis par le dermatologue se sont également maintenues tout au long de la période sans insu de 48 semaines.

#### Réponse objectivée par radiographie

L'évolution du rhumatisme psoriasique a également été évaluée par radiographie chez des adultes. Des radiographies des mains et des poignets, y compris les articulations interphalangiennes distales, ont été réalisées au début de l'étude, puis à 6, 12 et 24 mois. Le Tableau 12 en présente les résultats.

**Tableau 12. Variation moyenne des résultats radiographiques obtenue au cours de périodes de 6 et de 12 mois chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique**

		Placebo	25 mg ENBREL	Valeur de <i>p</i>
12 mois	Score total de Sharp	1,00	-0,03	0,0001
	Score d'érosion	0,66	-0,09	< 0,0001
	Score JSN	0,34	0,05	0,0438
6 mois	Score total de Sharp	0,53	-0,03	0,0006
	Score d'érosion	0,33	-0,09	0,0002
	Score JSN	0,20	0,06	0,2033

ENBREL a freiné la détérioration structurale pendant 12 mois chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, alors que le groupe placebo connaissait une progression mesurable de la détérioration structurale. Ces différences sont apparues dès le 6<sup>e</sup> mois. L'inhibition de la progression de la maladie sur le plan radiographique s'est maintenue chez les patients ayant poursuivi leur traitement par ENBREL pendant une deuxième année. Dans le groupe ayant poursuivi le traitement par ENBREL, les variations moyennes annualisées du score total de Sharp (STS) par rapport au début de l'étude étaient de -0,28 unité après 1 an et de -0,38 unité après deux ans. Une inhibition comparable de la détérioration structurale a été observée chez les patients ayant reçu le placebo pendant la période à double insu, après qu'ils aient commencé à recevoir ENBREL.

### Réponse sur le plan de la capacité physique

La qualité de vie des patients atteints de rhumatisme psoriasique a été appréciée à chaque évaluation à l'aide de l'indice d'incapacité physique et d'invalidité calculé selon les réponses au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ). En outre, les patients ont dû remplir le questionnaire SF-36 d'évaluation de la santé. Les patients ayant reçu 25 mg d'ENBREL deux fois par semaine ont présenté une amélioration significativement plus importante de leur score HAQ de départ au 3<sup>e</sup> mois (diminution moyenne de 53,5 %) et au 6<sup>e</sup> mois (diminution moyenne de 53,6 %) comparativement aux patients ayant reçu le placebo (diminution moyenne de 6,3 % et de 6,4 % aux 3<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> mois, respectivement) ( $p < 0,001$ ) en ce qui concerne le domaine de l'invalidité (0 = aucune invalidité, et 3 = invalidité grave). Aux 3<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> mois, les patients traités par ENBREL ont présenté une amélioration significativement plus importante de leur score SF-36 traduisant leur capacité physique, comparativement aux patients traités par le placebo. Ils n'ont en outre présenté aucune aggravation du score SF-36 témoignant des capacités mentales. L'amélioration de la capacité physique ainsi que les résultats des mesures de l'incapacité se sont maintenus pendant une période pouvant atteindre deux ans pendant la période de l'étude réalisée sans insu.

## **Spondylarthrite ankylosante**

### Aspect démographique de l'étude et modalité de l'essai

L'innocuité et l'efficacité d'ENBREL ont été évaluées dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, et qui a porté sur 277 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Ces personnes étaient âgées de 18 à 70 ans et souffraient de spondylarthrite ankylosante évolutive selon les critères modifiés de New York concernant la spondylarthrite ankylosante. Celles qui prenaient de l'hydroxychloroquine, de la sulfasalazine ou du méthotrexate (de façon régulière au cours des quatre semaines précédant le début de l'étude) ont pu continuer à prendre ces médicaments à des doses stables pendant toute la durée de l'étude. Les doses de 25 mg d'ENBREL ou de placebo ont été administrées par voie s.-c., deux fois par semaine pendant six mois. Les patients qui ont participé à cette étude à double insu étaient admissibles à une étude de suivi ouverte au cours de laquelle tous les patients recevaient 25 mg par voie sous-cutanée deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 42 mois.

**Tableau 13. Résumé des données démographiques sur les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant participé aux essais cliniques**

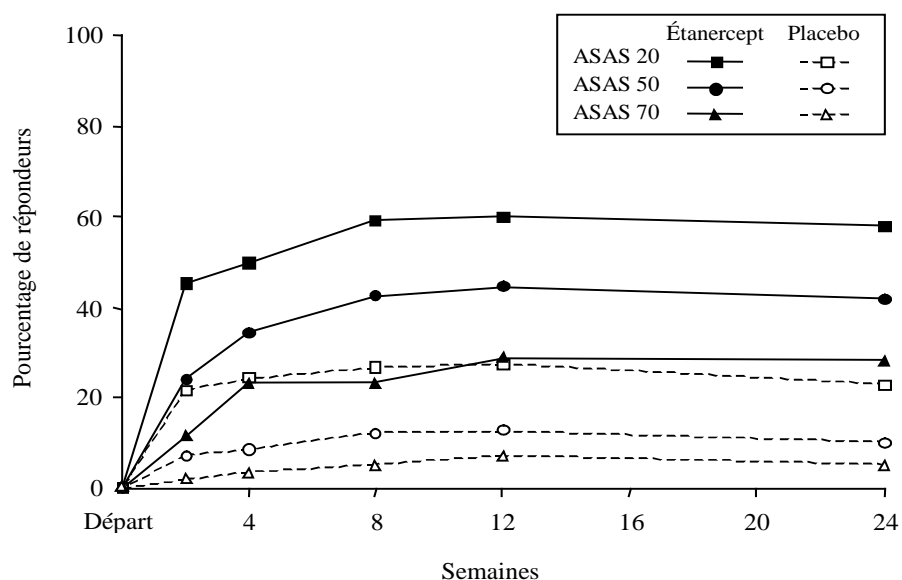
N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
Étude I (Davis <i>et al.</i> 2003)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès de patients atteints de spondylarthrite ankylosante	25 mg d'ENBREL ou placebo administrés par voie sous-cutanée 2 f.p.s. pendant 6 mois	ENBREL :		
			Placebo :	139	42
			138	42	76

### Résultats de l'étude

Le principal indice d'efficacité choisi a été la constatation d'un progrès de 20 % selon les critères d'amélioration de la spondylarthrite ankylosante (ASAS, *Ankylosing Spondylitis Assessment Score*). Par rapport au placebo, le traitement par ENBREL a entraîné une amélioration significative de l'ASAS et des résultats d'autres mesures de l'activité de la maladie chez les patients souffrant de spondylarthrite ankylosante (Figure 3 et Tableau 14).

À 12 semaines, des réponses ASAS 20/50/70 ont été obtenues, respectivement, par 60, 45 et 29 % des sujets traités par ENBREL, contre 27, 13 et 7 %, respectivement, des personnes ayant reçu un placebo ( $p \leq 0,0001$ , ENBREL p/r au placebo). Des réponses similaires ont été observées à la semaine 24.

**Figure 3. Réponses ASAS dans la spondylarthrite ankylosante**



**Tableau 14. Mesures de l'activité de la maladie dans les cas de spondylarthrite ankylosante**

Valeurs moyennes au moment des évaluations	Placebo N = 139			Placebo/ ENBREL Phase de prolongation ouverte N = 129		ENBREL <sup>a</sup> N = 138		ENBREL Phase de prolongation ouverte N = 128
	Départ	6 mois	4 ans	Départ	6 mois	4 ans		
Critères de réponse ASAS								
Évaluation globale du patient <sup>b</sup>	62,9	56,3	25,9	62,9	36,0	19,7		
Douleur nocturne et lombaire <sup>c</sup>	62,1	56,2	24,1	59,8	34,0	18,8		
BASFI <sup>d</sup>	56,3	54,7	31,1	51,7	36,0	22,7		
Inflammation <sup>e</sup>	64,3	56,6	26,0	61,4	33,4	19,0		
Marqueurs de la phase aiguë								
CRP (mg/dL) <sup>f</sup>	2,0	1,9	0,5	1,9	0,6	0,3		
VS (mm/h) <sup>g</sup>	25,4	25,9	–	25,9	11,2	–		
Mobilité de la colonne vertébrale (cm) :								
Test de Schober modifié	2,97	2,88	3,0	3,06	3,34	3,5		
Ampliation thoracique	3,21	3,01	3,7	3,26	3,85	4,1		
Distance occiput-mur	5,33	6,01	5,4	5,59	4,53	3,6		

<sup>a</sup>  $p < 0,0015$  pour toutes les comparaisons entre ENBREL et le placebo au 6<sup>e</sup> mois. Les valeurs de  $p$  pour les critères de jugement continus ont été calculées sur la base des pourcentages de variation depuis le début de l'étude.

<sup>b</sup> Mesure sur une échelle visuelle analogique (VAS) où 0 = « absence de problème » et 100 = « problème grave ».

<sup>c</sup> Moyenne des scores totaux de douleurs nocturnes et lombaires, obtenus sur une échelle VAS où 0 = « pas de douleur » et 100 = « douleur la plus vive ».

<sup>d</sup> Indice fonctionnel de Bath pour la spondylarthrite ankylosante (BASFI), moyenne des réponses à 10 questions.

<sup>e</sup> Inflammation représentée par le résultat moyen obtenu en réponse aux deux dernières questions (sur six) de l'Indice de Bath concernant l'activité de la spondylarthrite ankylosante (BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

<sup>f</sup> Fourchette normale des concentrations en protéine C réactive (CRP) : de 0 à 1,0 mg/dL.

<sup>g</sup> Fourchette normale des valeurs de la vitesse de sédimentation (VS) des érythrocytes : de 1 à 17 mm/h pour les hommes; de 1 à 25 mm/h pour les femmes.



Parmi les patients atteints d'une spondylarthrite ankylosante, qui ont été traités par ENBREL, les réponses cliniques sont apparues dès la fin de la deuxième semaine, ont culminé au cours des deux premiers mois de l'étude et se sont ensuite maintenues pendant les six mois de traitement. Les réponses se sont révélées similaires chez les patients qui ne prenaient pas d'autres traitements au début de l'étude. Les résultats de cette étude ont été semblables à ceux qui avaient été enregistrés antérieurement au cours d'un essai à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et mené dans un seul centre sur 40 sujets présentant une spondylarthrite ankylosante, ainsi que lors d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée auprès de 84 patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Les réponses ASAS 20/50/70, BASDAI et BASFI se sont maintenues ou améliorées chez les patients traités par ENBREL au cours d'une étude de prolongation ouverte d'une durée de 42 mois, quel qu'ait été leur groupe de traitement au cours de l'étude à double insu initiale. Bien que les résultats signalés par les patients n'aient pas été consignés au cours de la période contrôlée de l'étude, une amélioration rapide des résultats signalés par les patients ayant reçu un placebo (SF-36 et EQ-5D) pendant la période contrôlée a été constatée dès la 12<sup>e</sup> semaine de traitement par ENBREL dans le cadre de l'étude ouverte. L'amélioration des résultats signalés par les patients s'est maintenue pendant quatre ans dans les groupes ayant reçu antérieurement le placebo ou ENBREL.

### **Psoriasis en plaques**

#### **Données démographiques et modalité des essais**

L'innocuité et l'efficacité d'ENBREL ont été évaluées dans le cadre de trois études à répartition aléatoire, menées à double insu et contrôlées par placebo, qui ont porté sur des adultes atteints de psoriasis en plaques stable touchant au moins 10 % de la surface corporelle et présentant une réponse PASI de 10 ou plus. Étaient exclus de cette étude les sujets atteints de psoriasis en gouttes, d'érythrodermie psoriasique ou de psoriasis pustuleux, ainsi que les sujets ayant présenté une infection grave dans les quatre semaines précédant la période de sélection. Le recours aux traitements antipsoriasiques majeurs était interdit pendant l'étude. Des phases de prolongation ouvertes et à long terme ont également été menées pour ces trois études.

**Tableau 15. Résumé des données démographiques des sujets atteints de psoriasis en plaques ayant participé aux essais cliniques**

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
Étude I (Leonardi, <i>et al.</i> 2003)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	25 mg d'ENBREL administrés par voie sous-cutanée 1 ou 2 f.p.s.; 50 mg d'ENBREL administrés par voie sous-cutanée 2 f.p.s. pendant 6 mois; placebo			
		ENBREL à 25 mg 1 f.p.s.;	160	46	26
		ENBREL à 25 mg 2 f.p.s.;	162	44	33
		ENBREL à 50 mg 2 f.p.s.;	164	45	35
		Placebo :	166	45	37
Étude II (Papp, <i>et al.</i> 2005)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	ENBREL à 25 mg, à 50 mg ou placebo administrés par voie sous-cutanée 2 f.p.s. pendant 3 mois			
		ENBREL à 25 mg 2 f.p.s.;	196	45	35
		ENBREL à 50 mg 2 f.p.s.;	194	45	33
		Placebo :	193	45	36
Étude III (Tyring <i>et al.</i> 2007)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	ENBREL à 50 mg ou placebo, administrés par voie sous-cutanée 2 f.p.s. pendant 12 semaines			
		ENBREL à 50 mg 2 f.p.s.;	311	46	35
		Placebo :	307	46	30

L'étude I a servi à évaluer 652 sujets qui ont été traités au moyen d'injections sous-cutanées de 25 mg d'ENBREL administrées une fois par semaine (1 f.p.s.), de 25 mg d'ENBREL administrées deux fois par semaine (2 f.p.s.) ou de 50 mg d'ENBREL administrées deux fois par semaine pendant six mois consécutifs. Pendant les 12 premières semaines de traitement, qui se sont déroulées à double insu, les sujets recevaient le placebo ou l'un de ces trois schémas posologiques d'ENBREL. Au bout de ces 12 semaines, les sujets qui recevaient le placebo ont commencé un traitement à l'insu par ENBREL (25 mg 2 f.p.s.), tandis que les sujets qui suivaient depuis le départ un traitement actif l'ont poursuivi tel quel jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine. On a interrompu le traitement chez les sujets dont l'indice PASI s'était amélioré d'au moins 50 % à la 24<sup>e</sup> semaine, puis on les a observés jusqu'à ce qu'ils fassent une rechute pendant cette période de l'étude sans médicament. On entendait par « rechute » la perte de la moitié de l'amélioration obtenue entre le début de l'étude et la 24<sup>e</sup> semaine de traitement. Lorsqu'ils faisaient une rechute, les sujets étaient de nouveau traités à l'insu par ENBREL, selon le schéma posologique qu'ils suivaient à la 24<sup>e</sup> semaine de traitement.

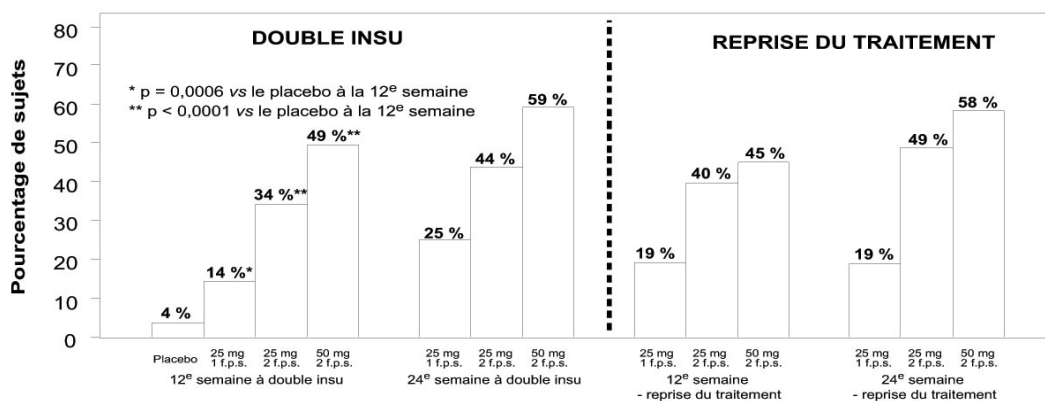
L'étude II a porté sur 583 sujets répartis aléatoirement pour recevoir par voie sous-cutanée soit un placebo, soit des doses de 25 mg ou de 50 mg d'ENBREL deux fois par semaine pendant trois mois. Au bout de ces trois mois de traitement à l'insu, les sujets des trois groupes ont commencé à recevoir ENBREL sans insu, à raison de 25 mg 2 f.p.s. pendant une période pouvant atteindre neuf mois de plus.

L'étude III a été menée à l'insu auprès de 618 patients recevant par voie sous-cutanée un placebo ou ENBREL à raison de 50 mg 2 f.p.s., pendant 12 semaines. Après 12 semaines, les patients des deux groupes de l'étude ont reçu 50 mg 2 f.p.s. dans le cadre d'une phase de prolongation ouverte de 84 semaines (jusqu'à la semaine 96 de la première partie de la phase ouverte). À partir de la 97<sup>e</sup> semaine, les patients admissibles ont entamé la deuxième partie de la phase ouverte, pendant laquelle leur posologie d'ENBREL a été diminuée à 50 mg 1 f.p.s. À la 120<sup>e</sup> ou 132<sup>e</sup> semaine, les patients admissibles chez lesquels l'efficacité clinique définie dans le protocole ne se maintenait pas, à une posologie de 50 mg 1 f.p.s., pouvaient choisir d'augmenter la posologie d'ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. pour le reste de l'étude (jusqu'à la 144<sup>e</sup> semaine).

### Réaction clinique

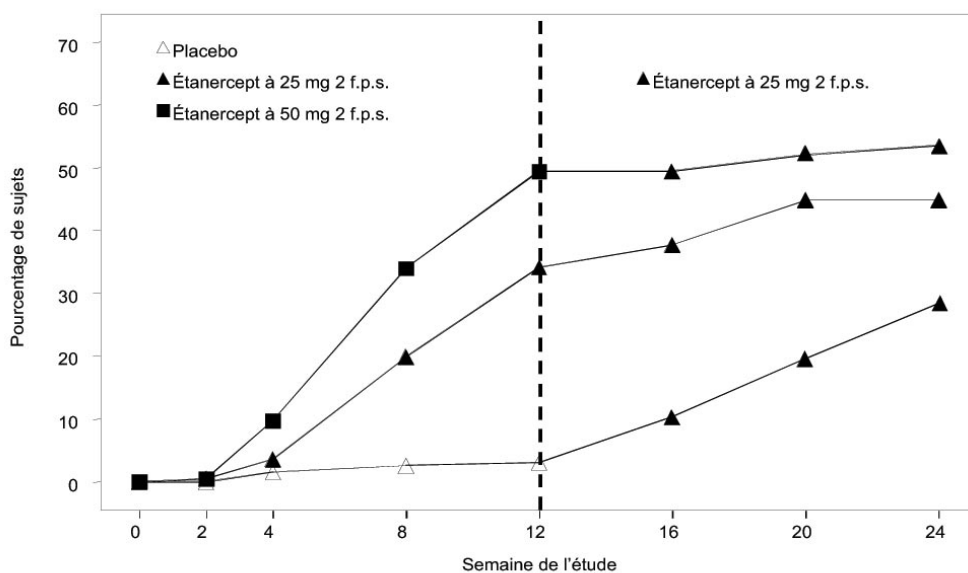
Le pourcentage de sujets qui ont obtenu une amélioration d'au moins 50, 75 ou 90 % de leur indice PASI (PASI 50, PASI 75 et PASI 90, respectivement) ont réagi de façon proportionnelle à la dose selon qu'ils recevaient la dose de 25 mg administrée une fois par semaine, celle de 25 mg administrée deux fois par semaine ou celle de 50 mg administrée deux fois par semaine. Ce type de réaction est également ressorti des évaluations globales statiques du médecin ayant porté sur la disparition complète ou quasi complète des lésions et sur l'amélioration moyenne de la réponse PASI, exprimée en pourcentage. Au cours des études I, II et III, le principal critère d'évaluation était l'obtention d'une réponse PASI 75 à la 12<sup>e</sup> semaine de traitement. Dans les études I et II, le score PASI 75 a été atteint par 3 %, 14 %, 34 % et 49 % des patients recevant un placebo, ENBREL à 25 mg 1 f.p.s., ENBREL à 25 mg 2 f.p.s. et ENBREL à 50 mg 2 f.p.s., respectivement. Dans le cadre de l'étude I, l'état des sujets de tous les groupes de traitement a continué de s'améliorer jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine de l'étude (Figure 4).

**Figure 4. Pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse PASI 75 pendant la phase réalisée à double insu et pendant la période de reprise du traitement de l'étude I**



Au cours de l'étude II, des sujets traités à raison de 25 mg 2 f.p.s. qui recevaient au départ 50 mg 2 f.p.s. ont conservé leur réponse PASI 75 entre la 12<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine de traitement (Figure 5). Les réponses PASI 50, 75 et 90, le pourcentage moyen d'amélioration de la réponse PASI et l'indice DLQI se sont maintenus pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 mois pendant la phase ouverte.

**Figure 5. Pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse PASI 75 en fonction du temps au cours de l'étude II**



HT From g\_pasi75\_sty1642. cgm\_

Lors de l'étude III, la réponse PASI 75 a été obtenue après 12 semaines chez 5 % et 47 % des patients recevant un placebo et 50 mg 2 f.p.s., respectivement.

À la 2<sup>e</sup> semaine, le pourcentage moyen d'amélioration de la réponse PASI, de même que les résultats de l'évaluation globale statique du médecin ont été significativement supérieurs chez les sujets traités au moyen de doses de 25 mg ou de 50 mg administrées 2 f.p.s. à ceux obtenus avec le placebo. Lorsqu'on regroupe les résultats des études I et II, on note que les lésions avaient considérablement diminué à la 12<sup>e</sup> semaine de traitement chez 11 % et 21 % des sujets ayant reçu des doses de 25 mg 2 f.p.s. et de 50 mg 2 f.p.s. respectivement, comme en témoigne le nombre de sujets ayant obtenu une réponse PASI 90. En outre, lors de l'étude I, le nombre de sujets ayant obtenu une réponse PASI 90 n'a cessé d'augmenter jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine de traitement, 20 % des sujets traités au moyen de doses de 25 mg 2 f.p.s. et 30 % des sujets recevant des doses de 50 mg 2 f.p.s. ayant manifesté une telle réaction. Lors de l'étude III, la réponse PASI 90 a été obtenue à la semaine 96 chez 23 % des patients recevant ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. Les résultats obtenus dans les trois études chez les sujets ayant reçu le placebo, des doses de 25 mg 2 f.p.s. ou des doses de 50 mg 2 f.p.s. sont résumés dans le Tableau 16.

**Tableau 16. Résultats des études I,II et III**

	Étude I ENBREL					Étude II ENBREL			Étude III ENBREL				
	Placebo	25mg 2 f.p.s. <sup>a</sup>		50 mg 2 f.p.s.		Placebo	25 mg 2 f.p.s. <sup>a</sup>	50 mg 2 f.p.s.	Placebo	50 mg, 2 f.p.s.	Placebo/ 50 mg, 2 f.p.s.	50 mg 2 f.p.s./50 mg 2 f.p.s.	
	N = 166	N = 162	N = 162	N = 164	N = 164	N = 193	N = 196	N = 194	N = 307	N = 311	N = 306	N = 311	
Réponse	12 <sup>e</sup> sem.	12 <sup>e</sup> sem.	24 <sup>e</sup> sem.	12 <sup>e</sup> sem.	24 <sup>e</sup> sem.	12 <sup>e</sup> sem.	12 <sup>e</sup> sem.	12 <sup>e</sup> sem.	12 <sup>e</sup> sem.	12 <sup>e</sup> sem.	96 <sup>e</sup> sem.	96 <sup>e</sup> sem.	
PASI 50 – %	14	58**	70	74**	77	9	64**	77**	14	74**	79	83	
PASI 75 – %	4	34**	44	49**	59	3	34**	49**	5	47**	52	51	
PASI 90 – %	1	12**	20	22**	30	1	11**	21**	1	21**	23	23	
Évaluation globale statique du médecin – disparition complète ou quasi complète (%) – (0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5)	5	34**	39	49**	55	4	39**	57**	6	49**	39	41	
Pourcentage d'amélioration de la réponse PASI par rapport au début de l'étude – moyenne	14,0	52,6**	62,1	64,2**	71,1	0,2	56,8**	67,5**	6,9	63,2**	67,5	69,8	
Pourcentage d'amélioration du <i>DLQI</i> par rapport au début de l'étude – moyenne	10,9	50,8**	59,4	61,0**	73,8	6,2	65,4**	70,2**	22,1	69,1**	68,3	67,3	
Évaluation globale statique du psoriasis par le médecin -- médiane (selon une échelle allant de 0 à 5)	4,0	2,0**	2,0	1,5**	1,0	4,0	2,0**	1,0**	4,0	1,0	1,0	1,0	

\*\*  $p \leq 0,0001$  comparativement au placebo à la 12<sup>e</sup> semaine.

<sup>a</sup> Il a été démontré que la dose de 25 mg administrée 2 f.p.s. offre la même exposition et la même efficacité qu'une dose de 50 mg administrée une fois par semaine.

Au cours de l'étude III, de la 13<sup>e</sup> à la 96<sup>e</sup> semaine, le traitement par ENBREL administré durant la phase ouverte a continué d'offrir aux patients des améliorations significatives sur le plan clinique. Après la mise en route du traitement par ENBREL à la 13<sup>e</sup> semaine, les patients ayant reçu un placebo jusqu'à la 12<sup>e</sup> semaine (groupe placebo/ENBREL) ont connu des améliorations comparables à celles des sujets ayant reçu l'étanercept de la 1<sup>re</sup> à la 12<sup>e</sup> semaine de la période à double insu de l'étude (groupe ENBREL/ENBREL).

Au cours des études I,II et III, les résultats rapportés par les sujets se sont également améliorés chez ceux qui recevaient ENBREL. À la 12<sup>e</sup> semaine de traitement, l'indice dermatologique de la qualité de vie (*DLQI*) des sujets qui étaient traités avec l'une ou l'autre des doses d'ENBREL à l'étude s'était significativement amélioré, de même que les six sous-échelles d'évaluation, y compris celles portant sur les symptômes et les impressions, les activités quotidiennes, les loisirs, le travail et l'école, les relations personnelles et le traitement. Après 12 semaines de traitement, les sujets traités par ENBREL ont été plus nombreux à obtenir 0 au questionnaire *DLQI*, signe qu'ils n'étaient pas du tout incommodés par leur psoriasis, et ce, pour les six sous-échelles d'évaluation du questionnaire *DLQI*. Pour les études I et II respectivement, 24 % et 25 % des sujets traités par des doses de 50 mg 2 f.p.s., 12 % et 20 % des sujets traités par des doses de 25 mg 2 f.p.s. contre 2 % et 1 % des sujets ayant reçu le placebo. À la 12<sup>e</sup> semaine de l'étude III, le pourcentage de patients présentant un indice *DLQI* de 0 était de 28 % chez les patients traités par ENBREL à 50 mg 2 f.p.s., contre 3 % pour le groupe placebo.

À la 2<sup>e</sup> semaine de traitement, les résultats de l'évaluation globale statique du médecin et l'amélioration moyenne (exprimée en pourcentage) du *DLQI* obtenus chez les sujets traités au moyen de doses de 25 mg 2 f.p.s. ou de 50 mg 2 f.p.s. étaient significativement supérieurs à ceux enregistrés chez les sujets ayant reçu le placebo. En outre, les scores obtenus pour les deux échelles sommaires du questionnaire *SF-36 Health Survey*, soit celles portant sur les capacités physiques et les capacités mentales, s'étaient significativement améliorés à la 12<sup>e</sup> semaine de traitement chez les sujets ayant reçu les doses de 25 mg ou de 50 mg 2 f.p.s.

Au cours de l'étude I, 409 sujets dont la réponse PASI s'était améliorée d'au moins 50 % à la 24<sup>e</sup> semaine de traitement ont entrepris une période sans médicament, puis une période de reprise du traitement telle que décrite précédemment. Pendant la période sans médicament, le délai médian écoulé avant la rechute était de trois mois. Les sujets qui ont repris le traitement par ENBREL à la 12<sup>e</sup> et à la 24<sup>e</sup> semaine ont tout aussi bien réagi à ce nouveau traitement que lors de la phase réalisée en double insu au début de l'étude (Figure 4).

Dans le cadre de l'étude II, 190 sujets que le hasard avait d'abord assignés au groupe traité à l'aide de doses de 50 mg 2 f.p.s. ont vu leur dose d'ENBREL diminuée à 25 mg 2 f.p.s. à la 12<sup>e</sup> semaine, dose qu'ils ont reçue pendant les trois mois suivants. Quelque 77 % des 91 sujets qui avaient obtenu une réponse PASI de 75 à la 12<sup>e</sup> semaine l'ont conservé jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine. Parmi les 23 % de sujets qui n'avaient pas conservé leur réponse PASI de 75 à la 24<sup>e</sup> semaine, 20 % avaient à ce moment-là une réponse PASI de 50, tandis que 3 % n'avaient pas obtenu un tel résultat. Par ailleurs, 32 % des 88 sujets qui n'avaient pas obtenu une réponse PASI de 75 à la 12<sup>e</sup> semaine, avaient atteint ce résultat à la 24<sup>e</sup> semaine.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

Le TNFR:Fc s'est révélé efficace dans plusieurs modèles précliniques d'auto-immunité et d'inflammation, y compris l'arthrite. Le modèle le plus largement employé pour examiner les possibilités cliniques du TNFR:Fc dans le traitement de l'arthrite est celui de l'arthrite induite par du collagène (AIC), dans lequel des souris souffrent d'une inflammation articulaire et d'une dégradation tissulaire en réaction à l'administration de collagène hétérologue. Des tests menés dans trois laboratoires différents ont démontré l'efficacité du TNFR:Fc dans des modèles d'AIC fondés sur l'utilisation de deux souches de souris et de trois sources de collagène : bœuf, porc et poulet.

Des expériences utilisant le modèle de l'arthrite induite par du collagène bovin ont porté sur des souris auxquelles du TNFR:Fc avait été administré selon un protocole préventif ou thérapeutique. L'administration IP quotidienne de TNFR:Fc a ramené l'incidence de la maladie à 28 %, au lieu des 86 % observés chez les témoins ayant reçu un sérum physiologique. Quand l'instauration du traitement a été retardée jusqu'à l'apparition des symptômes de la maladie, les souris traitées par une injection IP quotidienne de TNFR:Fc pendant deux semaines ont souffert d'une arthrite moins grave que celle des témoins ayant reçu de l'albumine sérique humaine. Le TNFR:Fc s'est ainsi révélé efficace sur les deux plans, le prophylactique comme le thérapeutique.

Peu après leur traitement, les souris ayant reçu du TNFR:Fc ont présenté une diminution faible, mais significative de leur titre sérique en anticorps anticollagène par rapport aux souris témoins. Ces taux d'anticorps se sont toutefois redressés et étaient similaires dans les deux groupes à la fin des expériences. Les cellules spléniques des souris traitées par le TNFR:Fc ont fait montre, *in vitro*, d'une réduction de leurs réactions prolifératives au lipopolysaccharide (LPS), un activateur polyclonal des lymphocytes B, ainsi que d'un maintien de leurs réactions au collagène et à l'activateur polyclonal des lymphocytes T, qu'est la concanavaleine A (CONA). Ces résultats démontrent que le TNFR:Fc est doté de propriétés anti-arthritiques et peut-être légèrement immunodépresseives dans ce modèle. L'activité anti-arthritique du TNFR:Fc dans les modèles murins d'AIC a été confirmée de façon indépendante par deux laboratoires.

Les effets du TNFR:Fc dans le modèle de l'AIC se sont révélés proportionnels à la dose. Dans ces expériences, on a sensibilisé les souris au collagène pour vérifier ensuite leur réaction, 21 jours plus tard. L'administration de doses de TNFR:Fc de 0,1 µg par jour pendant les 14 jours suivant la provocation au collagène a entraîné une réduction significative du score clinique de l'arthrite. L'augmentation à 10 ou à 50 µg par souris par jour a permis d'obtenir des réductions du score clinique de l'arthrite plus importantes que dans le groupe à 0,1 µg et similaires à celles obtenues dans le groupe à 1 µg.

Outre ses effets positifs sur les symptômes cliniques dans le modèle de l'AIC, ce qui a été objectivé par analyses histopathologiques, l'administration de TNFR:Fc a permis d'atténuer la détérioration articulaire. Dans une étude menée à l'insu, la prise quotidienne de TNFR:Fc pendant 10 jours à partir du jour de la provocation au collagène a entraîné une baisse du score clinique de l'arthrite, une réduction de la destruction articulaire, telle qu'évaluée par l'examen microscopique de coupes des articulations, et une érosion moins marquée des cartilages, par rapport aux témoins. On a observé la même tendance chez des souris traitées



par TNFR:Fc pendant 14 jours, mais les différences constatées entre les groupes traité et témoin ne se sont pas révélées statistiquement significatives.

Le TNFR:Fc et le méthotrexate ont été testés sur le plan de l'efficacité dans le modèle de l'AIC, aussi bien en monothérapie qu'en association. Le traitement par le méthotrexate ne s'est révélé que légèrement efficace, et l'association TNFR:Fc/méthotrexate n'a ni amplifié, ni altéré les bienfaits obtenus avec le TNFR:Fc administré seul.

Le TNFR:Fc s'est également montré efficace chez le rat dans un modèle d'arthrite induite par un antigène. Dans ce modèle, une injection intra-articulaire de TNFR:Fc peu avant et après la provocation par l'antigène (albumine de sérum de bœuf méthylée) a entraîné une enflure moins marquée des articulations et des lésions articulaires significativement moins importantes.

### **Pharmacocinétique animale**

Des études pharmacocinétiques ont été menées sur des souris, des rats et des singes à des doses comprenant celles utilisées dans les études toxicologiques, à l'exception des fortes doses employées dans les études toxicologiques portant sur les anticorps et le développement. Les doses étaient généralement plus élevées que celle que l'on prévoyait utiliser en clinique chez les humains (0,5 mg/kg, par voie sous-cutanée) et oscillaient entre 0,2 et 15 mg/kg chez les rats et les singes. Le comportement pharmacocinétique du TNFR:Fc a été étudié après que celui-ci eut été injecté par voie intraveineuse et sous-cutanée. Étant donné que les paramètres pharmacocinétiques se sont révélés similaires chez les animaux mâles et femelles, leurs données respectives ont généralement été combinées.

#### **Absorption et élimination**

Après une injection sous-cutanée unique, l'exposition générale, telle que déterminée par la  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe (ASC), a augmenté linéairement avec la dose chez les macaques de Buffon. Elle s'est également accrue parallèlement à la dose après une administration sous-cutanée unique chez des rats Sprague-Dawley. L'exposition générale, telle que déterminée par la  $C_{max}$  et de l'ASC obtenues chez des macaques de Buffon après une injection sous-cutanée unique de 15 mg/kg, était environ 30 fois supérieure à celle que provoque chez l'homme la dose thérapeutique clinique de 25 mg prévue (0,5 mg/kg).

Après une seule injection intraveineuse en bolus, le TNFR:Fc s'est rapidement distribué dans la circulation générale des souris ( $T_{max}$  de 5 minutes). Le  $T_{max}$  a été légèrement plus élevé chez les singes, mais est resté inférieur à 1 heure. La  $t_{1/2}$  a atteint 19 heures environ chez la souris, contre 31 à 47 heures chez le singe.

Par comparaison aux résultats constatés après administration intraveineuse, une seule injection par voie sous-cutanée cette fois-ci de TNFR:Fc a allongé le  $T_{max}$  et la  $t_{1/2}$ . Le  $T_{max}$  se situait entre 12 et 24 heures chez la souris, le rat et le singe après des injections sous-cutanées uniques. La  $t_{1/2}$  pouvait atteindre 77 heures chez le singe. Distribution : chez la souris, le TNFR:Fc s'est distribué dans tous les tissus examinés après avoir été administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

#### **Comparaison entre différentes espèces**

Les comparaisons entre espèces animales différentes se heurtent à des difficultés telles que la variabilité des conditions d'étude utilisées. Le  $T_{max}$  s'est révélé similaire chez le rat et le

singe (20 heures environ). Comme prévu, une seule injection sous-cutanée unique de 5 mg/kg de TNFR:Fc a entraîné une  $C_{max}$  et une ASC plus élevées chez le singe que chez le rat.

### Formation d'anticorps

Par comparaison à la  $C_{max}$  constatée après une seule injection sous-cutanée de 2,0 mg/kg, les concentrations sériques en TNFR:Fc mesurées chez le macaque de Buffon étaient plus faibles après l'administration sous-cutanée quotidienne de 2,0 mg/kg pendant 20 jours consécutifs. En outre, après des injections sous-cutanées bihebdomadaires répétées de doses allant jusqu'à 5 mg/kg chez le singe, la  $C_{max}$ , l'ASC et la  $t_{1/2}$  obtenues le jour 22 (septième dose) étaient inférieures à celles mesurées le jour 1. On n'a pas observé de réduction de l'exposition générale à la dose de 15 mg/kg. Les diminutions manifestes de l'exposition générale provenaient sans doute de la formation d'anticorps anti-TNFR:Fc polyclonaux. Il est possible que les anticorps anti-TNFR:Fc perturbent le test ELISA quantitatif en bloquant l'épitope utilisé pour capturer le TNFR:Fc. En outre, la formation d'anticorps anti-TNFR:Fc spécifiques pourrait perturber le test ou réduire l'exposition générale réelle du fait d'une élimination de TNFR:Fc de la circulation sous l'effet des anticorps. La relation dose-réponse (à savoir, l'obtention de titres élevés d'anticorps anti-TNFR:Fc chez les animaux recevant de faibles doses de TNFR:Fc) pourrait également s'expliquer par la capacité des fortes doses de TNFR:Fc de saturer ou d'inhiber la production d'anticorps, ou de perturber le test. Les espèces animales traitées par du TNFR:Fc ont également produit des anticorps neutralisants. Ceux-ci nuisent à la liaison du TNFR:Fc au TNF et entravent ainsi les effets pharmacologiques du TNFR:Fc. Le TNFR:Fc lié aux anticorps non neutralisants reste disponible pour se fixer au TNF *in vivo*. Dès lors, une fois des anticorps non neutralisants anti-TNFR:Fc apparus, il se peut que les taux sériques de TNFR:Fc déterminés par le test ELISA quantitatif donnent lieu à une sous-estimation de la quantité de TNFR:Fc disponible pour une fixation au TNF.

### Interaction avec d'autres médicaments

Selon une étude menée sur le rat, l'administration concomitante de TNFR:Fc et de méthotrexate ne devrait entraîner aucun effet cliniquement significatif sur le comportement pharmacocinétique du méthotrexate chez l'être humain. En revanche, il est possible qu'elle perturbe celle du TNFR:Fc. L'ASC mesurée au jour 11 était plus faible que celle du jour 1, que le TNFR:Fc ait été administré seul ou en association avec du méthotrexate, alors que l'exposition au jour 11 s'est révélée plus élevée dans le groupe traité par l'association médicamenteuse que dans le groupe ayant reçu du TNFR:Fc seulement.

## **TOXICOLOGIE**

Le bilan toxicologique préclinique du TNFR:Fc a été dressé chez le singe, le rat, la souris et le lapin. Des études portant sur la toxicité de doses multiples ont été effectuées chez le singe après administration répétée par voie intraveineuse, sous-cutanée ou oronasale (inhalation). L'incidence et la chronologie de la formation d'anticorps neutralisants ont été caractérisées par des études de toxicité portant sur l'organisme en général ou sur la reproduction, ainsi que par des études toxicologiques particulières menées sur la souris, le rat et le lapin.

Le TNFR:Fc a été bien toléré par toutes les espèces utilisées lors des études toxicologiques précliniques, à des doses plusieurs fois plus élevées que la dose thérapeutique humaine maximum de 0,5 mg/kg (jusqu'à 30 fois supérieures chez le singe et jusqu'à 100 fois

supérieures chez le rat et le lapin). Ces doses ont entraîné, chez le singe, le rat et le lapin, des taux d'exposition générale (calculés en fonction de l'ASC) respectivement 30, 45 et 74 fois plus élevés environ que l'exposition observée chez les humains ayant reçu la dose thérapeutique maximum.

#### Toxicité des doses multiples

Aucun effet indésirable n'a été observé lors d'injections sous-cutanées bihebdomadaires de 1, 5 et de 15 mg/kg de TNFR:Fc à des singes pendant 28 jours. Le seul changement potentiellement lié au traitement a consisté en une augmentation du poids des glandes surrénales de guenons ayant reçu des doses de 5 et de 15 mg/kg (augmentation de poids de 34 et de 54 %, respectivement, par rapport aux témoins). Cette observation n'a pas été considérée comme importante sur le plan toxicologique, car le poids des glandes restait dans l'intervalle témoin historique enregistré chez les femelles non traitées dans l'établissement qui les hébergeait. De plus, on ne constatait aucune modification anatomopathologique des surrénales (aussi bien macroscopique que microscopique), ni aucune modification pathologique clinique révélatrice d'un quelconque effet sur la fonction surrénalienne. Par ailleurs, aucun mâle n'a présenté de variation du poids des surrénales, quelle que soit la dose administrée. Le poids des glandes surrénales des femelles traitées par une dose de 1 mg/kg était comparable à celui constaté dans le groupe témoin, ayant reçu l'excipient exclusivement. La  $C_{max}$  et l'ASC avaient augmenté parallèlement à la dose les jours 1 et 22, et ce, de façon proportionnelle le premier jour. L'ASC<sub>0-00</sub> mesurée le jour 22 chez les animaux ayant reçu la dose de 15 mg/kg correspondait à environ 30 fois l'exposition prévue chez les humains. L'exposition générale des macaques de Buffon ayant reçu des doses de 1 et de 5 mg/kg avait diminué le jour 22 par rapport aux valeurs mesurées le jour 1. Ces diminutions ont été attribuées à la formation d'anticorps anti-TNFR:Fc polyclonaux qui perturbent le test ELISA quantitatif utilisé pour mesurer les concentrations en TNFR:Fc et accélèrent l'élimination du produit par les anticorps. Il est possible qu'à la dose la plus élevée de 15 mg/kg, la production d'anticorps ait été saturée ou inhibée par des concentrations de TNFR:Fc plus élevées.

Aucun effet indésirable n'a été signalé pendant les 14 premières semaines d'une étude de 26 semaines, actuellement en cours et portant sur l'injection sous-cutanée de doses de 1, de 5 et de 15 mg/kg de TNFR:Fc à des singes, deux fois par semaine.

Aucun effet lié au traitement n'a été observé chez les singes après deux semaines d'injections sous-cutanées bihebdomadaires de doses de 15 mg/kg provenant de deux lots de TNFR:Fc produits par deux usines différentes ne fonctionnant pas selon les mêmes échelles de production. En particulier, on n'a détecté aucune différence toxicocinétique, ni aucune présence d'anticorps neutralisants chez des singes avec l'un ou l'autre lot.

De même, aucun effet lié au traitement n'est survenu chez des singes après l'administration quotidienne, par voie sous-cutanée, de 0,2 ou de 2,0 mg de TNFR:Fc par kg pendant 20 jours. On n'a pas observé de manifestation différée de toxicité chez les singes gardés sous surveillance pendant les 14 jours suivant l'arrêt du traitement.

Aucun effet n'a pu être attribué au traitement chez des singes auxquels on avait administré des doses de 1,5 ou de 15 mg/kg de TNFR:Fc par voie intraveineuse, soit en dose unique, soit quotidiennement pendant trois jours consécutifs. Aucune manifestation différée de toxicité n'est survenue chez les singes gardés en observation pendant les 18 jours suivant l'interruption du traitement.

Les réactions au point d'injection ont été minimales lors de l'administration répétée de TNFR:Fc par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Les seuls effets liés au traitement apparus chez des singes traités pendant 28 jours à des doses de TNFR:Fc de 0,15 et de 0,70 mg/kg/jour par inhalation quotidienne étaient propres à cette voie d'administration, à savoir une augmentation du poids des poumons, une infiltration cellulaire périvasculaire microscopique et une histiocytose intra-alvéolaire aux deux doses. Par rapport au groupe témoin, de faibles augmentations du nombre de cellules granulocytaires et du rapport myéloïdes/érythroïdes (M : E) ont été observées dans la moelle osseuse d'une guenon dans chaque groupe ayant reçu le TNFR:Fc.

### Toxicité particulière

Des anticorps neutralisants ont été détectés chez des souris, des rats, des lapins et des macaques de Buffon après l'administration de doses multiples de TNFR:Fc par voie intraveineuse, sous-cutanée ou oronasale. En général, l'incidence des anticorps anti-TNFR:Fc et des anticorps neutralisants a augmenté avec le temps. Des anticorps anti-TNFR:Fc ont été détectés chez des singes après 15 jours d'administration sous-cutanée bihebdomadaire, puis de façon presque générale dans presque tous les animaux à partir de la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> semaine. Chez les singes ayant reçu quotidiennement une injection sous-cutanée de TNFR:Fc pendant 20 jours, ces anticorps ont continué à circuler pendant au moins 14 jours après l'arrêt du médicament.

Des anticorps neutralisants ont été détectés dès la première semaine suivant l'instauration d'une administration sous-cutanée bihebdomadaire de 1 mg de TNFR:Fc par kg à des souris et à des rats et dès le 10<sup>e</sup> jour chez des lapins. Après quatre semaines d'administration sous-cutanée de TNFR:Fc deux fois par semaine, des anticorps neutralisants ont été détectés chez presque tous les rats, souris ou lapins qui avaient reçu 1 ou 25 mg/kg de TNFR:Fc. En revanche, on n'en a pas décelé lors d'études sur la reproduction fondées sur l'injection quotidienne de 5 à 50 mg/kg ou de 3 à 30 mg/kg de TNFR:Fc à des rates gravides, et ce, pendant des périodes de 12 jours dans le premier cas, ou pouvant atteindre 15 jours dans le deuxième. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez des lapines gravides après 15 jours d'administration sous-cutanée de doses de 5, de 15 et de 50 mg/kg. L'incidence de ce phénomène a été plus faible, et son délai d'apparition plus long chez les singes que dans les autres espèces.

Suite à l'administration sous-cutanée de TNFR:Fc à des singes, deux fois par semaine, des anticorps neutralisants sont apparus le jour 26 chez 1 des 6 singes traités par 1 mg/kg de TNFR:Fc. Ces anticorps restaient indétectables le jour 26 chez des singes ayant reçu 5 ou 15 mg/kg de TNFR:Fc par voie sous-cutanée deux fois par semaine. Ces données confirment que le singe est l'espèce de choix pour les études sur la toxicité de doses multiples.

L'incidence d'apparition des anticorps anti-TNFR:Fc et neutralisants est apparue plus faible avec les doses élevées de TNFR:Fc. Une hypothèse formulée pour expliquer ce phénomène veut que les anticorps ELISA ne puissent détecter que les anticorps anti-TNFR:Fc libres, c.-à-d. non liés au TNFR:Fc présent dans l'échantillon de sérum. Peu d'anticorps sont dès lors détectés, même en présence de concentrations élevées en anticorps anti-TNFR:Fc circulants, si ces anticorps sont liés au TNFR:Fc. Selon une autre hypothèse, il est possible que des taux élevés de TNFR:Fc saturent ou inhibent la production d'anticorps.

La détection d'anticorps neutralisants est également perturbée en présence de complexes anticorps-TNFR:Fc circulants. Une concentration sérique de 100 ng/mL de TNFR:Fc suffit à empêcher la détection d'anticorps par le dosage des anticorps neutralisants. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez des singes auxquels du TNFR:Fc avait été administré par inhalation. Les faibles concentrations sériques en TNFR:Fc (moins de 60 ng/mL) observées dans cette étude (par rapport à celles constatées dans d'autres études portant sur des singes) ne perturberaient pas la détection des anticorps neutralisants.

#### Toxicité pour la reproduction

L'administration sous-cutanée quotidienne, au cours de la période d'organogenèse, de doses de TNFR:Fc allant jusqu'à 100 fois la dose clinique prévue n'a apparemment entraîné aucun effet indésirable ni sur des rates ou des lapines gravides, ni sur leur portée. En se fondant sur l'ASC, l'exposition générale de ces animaux consécutive à l'administration de ces doses était jusqu'à 45 à 74 fois supérieure environ à celle qu'on observerait chez des humains qui auraient reçu la dose thérapeutique maximum. Les valeurs de l'ASC<sub>0-24</sub> observées chez les rates ou les lapines ont été triplées afin de comparer les effets de l'administration quotidienne à ces animaux à ceux d'une administration tous les trois jours à l'être humain lorsqu'il s'est agi de déterminer les ratios d'exposition (ASC des rates ou des lapines/ASC chez l'être humain).

Le bilan pharmacocinétique du TNFR:Fc chez les femelles d'animaux gravides s'est révélé similaire à celui observé chez les rates et les guenons non gravides.

Des anticorps neutralisants ont été détectés chez le lapin, mais non chez le rat, suite à l'administration sous-cutanée quotidienne de TNFR:Fc pendant la période d'organogenèse.

#### Pouvoir mutagène

Ni les résultats des essais portant sur le pouvoir mutagène du TNFR:Fc sur les bactéries et les cellules du lymphome de la souris, ni ceux des études consacrées aux aberrations chromosomiques humaines et aux micronoyaux de la souris ne font craindre l'existence d'un risque génotoxique pour l'être humain.

## RÉFÉRENCES

1. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, *et al.* Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44(8):1876-86.
2. Arnason BGW, *et al.* (Lenercept Multiple Sclerosis Study Group). TNF neutralization in MS: Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 1999; 53:457-65.
3. Bathon JM, Fleischmann RM, Tesser JR, *et al.* A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1586-93.
4. Breathnach SM. Psoriatic arthritis; Etiology and pathogenesis. In: *Rheumatology* (Klippel J, Dieppe P, eds.). Mosby-Year Book Europe Limited, London 1994; 3:32.1-.6.
5. Calin A, Dijkamans BAC, Emery P, *et al.* Outcomes of a multicentre randomized clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1594-1600.
6. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, *et al.* Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11):3230-3236.
7. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, *et al.* Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1557-1562.
8. Engelmann H, Holtmann H, Brakebusch, *et al.* Antibodies to a soluble form of a tumor necrosis factor (TNF) receptor have TNF-like activity. *J Biol Chem* 1990; 265:14497.
9. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. The role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 1996; 14:397.
10. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, *et al.* American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 6:727.
11. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, *et al.* Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1443-1450.
12. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, *et al.* Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthr Rheum* 1997; 40(7):1202.
13. Gladman D, Rahman P. Psoriatic Arthritis. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology Sixth Edition.* 2001; 71:1071-1079.
14. Gladman D. Effectiveness of Psoriatic Arthritis Therapies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2003; 33(1):29-37.
15. Gorman JD, Sack KE, Davis JCJ. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor  $\alpha$ . *N Engl J Med* 2002; 346(18):1349-56.

16. Grom A, Murray KF, Luyrink L *et al.* Patterns of expression of tumor necrosis factor , tumor necrosis factor , and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1703.
17. Klareskog L, van der Heidje D, de Jager JP, *et al.* Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:675-81.
18. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, *et al.* Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349(21):2014-2022.
19. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, *et al.* Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342(11):763-9.
20. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, *et al.* Long-Term Safety and Efficacy of Etanercept in Children With Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheum* 2006; 54(6):1987–1994.
21. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, *et al.* Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis and Rheum* 2004; 50(7):2264-2272.
22. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, *et al.* Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006; 33(4).
23. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337(3):141.
24. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:478-86.
25. Papp KA, Tying S, Lahfa M, *et al.* A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Derm* 2005; 152:1304-1312.
26. Agence de la santé publique du Canada et Association pulmonaire du Canada. *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6<sup>e</sup> édition. 2007.
27. Ramey DR, Fries JF, Singh G. “The Health Assessment Questionnaire 1995 – Status and Review” in *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*, 2nd Edition (Spiker B, ed). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
28. Ridky, TW. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(3):484-501.
29. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, *et al.* Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998; 25:1544-52.
30. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. *Cell* 1994; 75:959.
31. Stone JH, *et al.* (The Wegener’s Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group). Etanercept plus standard therapy for Wegener’s Granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352:351-361.

32. Tartaglia LA, Goeddel DY, Reynolds C, *et al.* Stimulation of human T-cell proliferation by specific activation of the 75 kDa tumor necrosis factor receptor. *J Immunol* 1993; 151:4637.
33. Tying S, Gordon KB, Poulin Y *et al.* Long-term safety and efficacy of 50 mg etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Archives of Derm* 2007; 143:719-726.
34. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27(4):361-8.
35. van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, *et al.* Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996; 47:1531-4.
36. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, *et al.* A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340:253-9.
37. Weinblatt ME, Bathon MJ, Kremer JM, *et al.* Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63(3):373-82.
38. Wooley PH, Dutcher J, Widmer MB, *et al.* Influence of a recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor FC fusion protein on type II collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol* 1993; 151:6602.



### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Enbrel<sup>MD</sup>**  
étanercept

#### Seringues préremplies jetables

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation d'ENBREL pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ENBREL. Pour toute question au sujet de ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament :

ENBREL est un médicament destiné au traitement des personnes qui souffrent d'une forme modérée ou grave de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique ou d'un type de maladie appelée « rhumatisme psoriasique ». ENBREL est également destiné aux adultes atteints d'un type d'arthrite appelée « spondylarthrite ankylosante » et aux adultes atteints d'une forme modérée ou grave de psoriasis. La polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires qui s'attaquent aux articulations. Le psoriasis est une maladie inflammatoire de la peau qui provoque la formation de plaques surélevées, épaisses, rouges et squameuses (« lésions cutanées psoriasiques ») qui peuvent apparaître n'importe où sur le corps. Le rhumatisme psoriasique s'observe habituellement chez des patients atteints de psoriasis et touche à la fois les articulations et la peau.

##### Effets de ce médicament :

ENBREL est un type de protéine appelée « antagoniste du facteur de nécrose tumorale » (TNF, *tumor necrosis factor*). Il bloque l'action du TNF-alpha, une substance fabriquée par le système immunitaire. L'organisme des personnes atteintes d'une maladie immunitaire comme la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite idiopathique juvénile, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, ou encore de spondylarthrite ankylosante, contient une quantité excessive de TNF-alpha qui est susceptible de provoquer une inflammation entraînant de la douleur et de l'enflure dans les articulations, ainsi que des plaques cutanées surélevées, épaisses, rouges et squameuses (« lésions cutanées psoriasiques »), qui peuvent apparaître n'importe où sur le corps. ENBREL peut ramener la quantité de TNF contenue dans le corps à la normale et contribuer ainsi à traiter les lésions articulaires et cutanées. Chez les patients atteints d'arthrite inflammatoire, ENBREL peut être efficace pour atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite inflammatoire (comme la douleur, la raideur matinale et la fatigue), contribuer à améliorer la capacité à accomplir des activités quotidiennes simples (comme s'habiller, marcher et emprunter les escaliers), et aider à prévenir la détérioration des os et des articulations. Chez les patients présentant des lésions cutanées psoriasiques, ENBREL peut être efficace pour faire disparaître les lésions et améliorer la qualité de vie (notamment en

ce qui a trait aux relations personnelles, au travail, aux activités quotidiennes et à la satisfaction à l'égard du traitement).

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser ENBREL si vous avez déjà fait une réaction allergique à ce produit ou à l'un de ses ingrédients.

La gaine de l'aiguille de la seringue préremplie est composée de caoutchouc naturel sec, qui est fabriqué à partir de latex. Si vous savez que vous êtes allergique au latex, parlez-en à votre fournisseur de soins de santé avant d'utiliser la seringue préremplie d'ENBREL.

Vous ne devez pas prendre ENBREL lorsqu'une infection s'est propagée dans tout votre organisme (état septique).

##### Ingrédient médicamenteux :

étanercept

##### Ingrédients non médicamenteux importants :

Saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de *l*-arginine, phosphate de sodium

##### Formes posologiques :

Les **seringues préremplies jetables ENBREL** sont présentées en doses de 25 mg<sup>†</sup> (0,51 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,47 mL) et de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL). Les **auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick<sup>MD</sup> ENBREL** sont présentés en doses de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL). **ENBREL** est également présenté sous la forme d'une poudre lyophilisée dans un **flacon à usage multiple**. Chaque flacon renferme 25 mg d'étanercept.

<sup>†</sup> Les seringues préremplies jetables à 25 mg ne sont pas commercialisées au Canada.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Tous les médicaments entraînent des effets secondaires. Ceux-ci peuvent être graves lorsque les médicaments affaiblissent le système immunitaire, comme le fait ENBREL. Ces effets secondaires graves comprennent :

**Mises en garde et précautions importantes**

- **Infections graves.** Des cas d'infections graves, comme la tuberculose ou des infections d'origine bactérienne, virale ou fongique, se propageant dans tout l'organisme ont été signalés chez des patients traités par ENBREL ou par d'autres antagonistes du TNF, et certains n'y ont pas survécu. Dans de très rares cas, une réactivation du virus de l'hépatite B a été observée chez des patients ayant déjà contracté ce virus. Si vous avez tendance à contracter des infections facilement ou croyez être atteint d'une infection pendant votre traitement par ENBREL, signalez-le immédiatement à votre médecin.
  - **Cancers.** On a observé des cas, parfois d'issue fatale, de cancers inhabituels chez les enfants et les adolescents qui avaient amorcé un traitement par un antagoniste du TNF, y compris ENBREL, à un âge inférieur à 18 ans.
- **Maladies du système nerveux central.** De rares cas de troubles du système nerveux ont été observés chez des personnes qui prenaient ENBREL ou un autre antagoniste du TNF, comme la sclérose en plaques, les crises épileptiques et l'inflammation des nerfs oculaires. Les symptômes suivants peuvent être causés par une atteinte du système nerveux : engourdissement ou fourmillements dans tout le corps, altération de la vue, faiblesse dans les bras ou les jambes, et étourdissements.
  - **Troubles sanguins.** Chez certains patients, l'organisme ne parvient plus à fabriquer suffisamment de globules sanguins pour combattre les infections ou pour arrêter les saignements. Cela peut entraîner la mort. Si vous contractez une fièvre qui ne disparaît pas ou si vous saignez ou présentez très facilement des ecchymoses, ou encore si vous avez le teint très pâle ou êtes pris d'une faiblesse, appelez immédiatement votre médecin. Il est possible que celui-ci décide d'interrompre votre traitement. Certaines personnes peuvent également présenter des symptômes semblables à ceux du lupus (éruption cutanée située sur le visage et sur les bras, qui empire au soleil), mais qui peuvent disparaître quand on cesse de prendre ENBREL.
  - **Problèmes cardiaques.** Si vous avez déjà été traité pour une insuffisance cardiaque, vous devez également le signaler à votre médecin. Si tel est le cas, votre médecin décidera peut-être de ne pas vous traiter par ENBREL ou d'exercer une surveillance plus étroite. Les symptômes peuvent comprendre l'essoufflement ou le gonflement des chevilles et des pieds.
  - **Réactions allergiques.** ENBREL a provoqué des réactions allergiques chez certains patients. Si vous présentez des éruptions cutanées graves, un œdème du visage, ou si vous avez de la difficulté à respirer pendant votre traitement par ENBREL, appelez immédiatement votre médecin.
  - **Cancers.** Les patients atteints d'une maladie inflammatoire, incluant la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis, surtout ceux qui subissent de fortes poussées évolutives de ces maladies, risqueraient davantage d'être atteints de lymphomes (un type particulier de cancer). Les enfants et les adultes prenant des antagonistes

du TNF, incluant ENBREL, sont exposés à un plus grand risque de lymphome ou d'autres cancers. On ignore toutefois si le traitement par ENBREL peut jouer un rôle dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes.

- **Troubles associés au foie** (hépatite auto-immune). Les personnes traitées par des antagonistes du TNF, y compris ENBREL, peuvent présenter des troubles associés au foie. Ces troubles peuvent entraîner une insuffisance hépatique et la mort. Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes : grande fatigue, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, manque d'appétit ou vomissements, douleurs sur le côté droit de votre estomac (abdomen). Ces symptômes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par ENBREL, ou même après l'arrêt du traitement.
- **Psoriasis.** Chez certaines personnes traitées par ENBREL un psoriasis est apparu ou s'est aggravé. Contactez votre médecin si vous présentez des plaques cutanées rouges et squameuses ou une enflure pouvant être remplie de pus. Il pourrait décider d'interrompre le traitement par ENBREL.
- **Infections graves.** ENBREL peut affaiblir les défenses de votre système immunitaire contre les infections. L'utilisation d'ENBREL peut donc vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver des infections existantes. Certaines personnes contractent des infections graves pendant le traitement par ENBREL, notamment des infections qui se propagent dans tout le corps, par exemple la tuberculose, la légionellose (habituellement une pneumonie bactérienne) et la listériose (qui provient habituellement d'aliments contaminés). D'autres infections causées par des virus, des champignons, des bactéries ou des parasites pourraient se produire. Ces infections ont parfois causé des décès.

**Avant de commencer à prendre ENBREL, vous devez dire à votre médecin si :**

- Vous avez une infection. Cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables graves liés à ENBREL.
- Vous présentez des symptômes d'infection tels que : fièvre, sueurs ou frissons, toux ou symptômes semblables à ceux de la grippe, essoufflement, sang dans vos sécrétions, perte de poids, douleurs musculaires, zones rouges, chaudes ou douloureuses sur votre peau, plaies sur votre corps, diarrhée ou douleurs à l'estomac, sensation de brûlure lorsque vous urinez ou besoin d'uriner plus souvent que d'habitude et grande fatigue.
- Vous avez des antécédents d'infection récidivante ou d'une autre affection, comme le diabète, le VIH ou une déficience du système immunitaire, qui pourrait faire augmenter le risque que vous contractiez une infection.
- Vous avez la tuberculose (TB), ou avez été en contact étroit avec une personne qui a ou qui a eu cette maladie. On devra vérifier si vous êtes atteint de la TB. Votre médecin doit vous faire subir un test de dépistage de la TB avant la mise en route du traitement par ENBREL.
- Vous êtes né, vous vivez ou vous voyagez dans un pays où il y a un risque de contracter la tuberculose. Consultez votre médecin si vous avez des inquiétudes à ce sujet.

- Vous résidez ou avez résidé ou voyagé dans une région où le risque de contracter certains types d'infections fongiques (histoplasmosse, coccidioïdomycose, blastomycose) est plus élevé. Ces infections pourraient survenir ou s'aggraver avec la prise d'ENBREL. Si vous ne savez pas si vous avez résidé dans une région où de telles infections sont courantes, demandez à votre médecin.
- Vous avez ou avez eu l'hépatite B.
- Vous ressentez ou avez ressenti un engourdissement ou des fourmillements persistants et une faiblesse musculaire ou présentez une maladie comme la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain et Barré ou des symptômes évocateurs de ce syndrome qui cause une inflammation du système nerveux, soit dans le cerveau et la colonne vertébrale ou les nerfs qui se rendent dans les mains et les pieds.
- Vous avez fait l'objet d'un diagnostic récent d'insuffisance cardiaque congestive ou suivez un traitement pour cette affection.
- Vous allez subir une intervention chirurgicale majeure.
- Vous avez reçu récemment ou allez recevoir un vaccin. La vaccination doit être mise à jour avant d'entreprendre un traitement par ENBREL. Les patients recevant ENBREL ne doivent pas se faire administrer de vaccins vivants.
- Vous avez pris un médicament appelé Kineret<sup>MD</sup> (anakinra) ou Orencia<sup>MD</sup> (abatacept) ou du cyclophosphamide (voir plus loin INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Vous avez été en contact avec une personne atteinte du virus zona-varicelle (varicelle, zona).

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien chaque fois que vous vous en faites prescrire un nouveau.

Votre médecin doit vous suivre étroitement en vue d'évaluer les signes et symptômes de la TB durant le traitement par ENBREL, même si vous avez obtenu un résultat négatif à l'épreuve de dépistage de la tuberculose. Si vous présentez un symptôme de TB (toux sèche persistante, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), appelez votre médecin.

Si ces renseignements suscitent des inquiétudes ou des questions, consultez votre médecin.

#### **Quels sont les effets secondaires courants de ce médicament?**

Lors des études où on a comparé ENBREL à un placebo (produit inactif), les effets secondaires le plus souvent observés chez les patients traités par ENBREL ont été les suivants :

- des réactions au point d'injection. Ces réactions étaient généralement légères et ont pris la forme d'une rougeur, d'une enflure, de démangeaisons ou de bleus. Elles disparaissent habituellement dans les 3 à 5 jours. Si l'endroit où le médicament a été injecté est douloureux, rouge ou enflé et si ces symptômes ne disparaissent pas ou s'aggravent, consultez votre médecin.
- des infections des voies respiratoires supérieures (sinusite);
- des maux de tête.

#### **Dans combien de temps vais-je ressentir les effets d'ENBREL?**

On peut voir une amélioration dès la première semaine de traitement chez les adultes et dans les deux premières semaines chez les enfants. Au cours des études cliniques, le médicament a généralement exercé son plein effet dans les trois premiers mois de traitement aussi bien chez les adultes que chez les enfants, et cet effet s'est maintenu avec la poursuite du traitement.

Lors des études cliniques portant sur le rhumatisme psoriasique, une atténuation des symptômes articulaires a été constatée dans le premier mois de traitement par ENBREL chez le quart des patients, dans les trois premiers mois de traitement chez la moitié des patients et dans les neuf premiers mois de traitement chez les trois quarts des patients.

Au cours de ces études, environ 2 % des patients traités par ENBREL ont interrompu leur traitement par ENBREL en raison des effets secondaires et jusqu'à 5 % des patients traités par ENBREL ont interrompu leur traitement par ENBREL en raison d'une absence d'amélioration.

#### **Puis-je prendre ENBREL si je suis enceinte ou si j'allaite?**

ENBREL n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ni chez les mères qui allaitent. Par conséquent, on ignore quels peuvent être ses effets chez les femmes enceintes et chez les nourrissons allaités.

Si vous êtes enceinte, si vous le devenez ou si vous envisagez de le devenir pendant votre traitement par ENBREL, informez-en votre médecin. Si vous avez pris ENBREL pendant votre grossesse, parlez à votre médecin avant de faire vacciner votre nourrisson avec un vaccin vivant.

ENBREL peut se retrouver dans le lait maternel. Vous et votre médecin devrez décider si vous allez prendre ENBREL ou allaiter. Vous ne devez pas faire les deux.

Si ces renseignements suscitent des inquiétudes ou des questions, consultez votre médecin.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Avant de commencer à prendre ENBREL, il est important que vous indiquiez à votre médecin si vous prenez des médicaments contre d'autres affections (par exemple, médicament contre l'hypertension). Vous devez également l'informer de tout médicament en vente libre, produit à base de plantes et supplément vitaminique ou minéral que vous prenez.

Si vous êtes atteint de diabète et que vous prenez des médicaments pour maîtriser votre diabète, votre médecin peut juger que vous avez besoin de moins de médicaments antidiabétiques pendant que vous prenez ENBREL.

#### **Puis-je utiliser ENBREL si je prends déjà d'autres médicaments pour traiter ma polyarthrite rhumatoïde, mon arthrite juvénile idiopathique, mon rhumatisme psoriasique, ma spondylarthrite ankylosante ou une autre maladie?**

Chez les adultes, ENBREL peut être associé au méthotrexate. Toutefois, on sait peu de choses sur les interactions que peut avoir ENBREL avec le méthotrexate et les autres médicaments chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

Il est déconseillé d'utiliser ENBREL avec Kineret<sup>MD</sup> (anakinra), car cette association peut vous rendre plus vulnérable aux infections graves.

Il est déconseillé d'utiliser ENBREL avec Orencea<sup>MD</sup> (abatacept), car cette association peut accroître le risque d'effets secondaires graves.

La prise d'ENBREL avec du cyclophosphamide (utilisé dans le traitement du cancer ou d'autres maladies immunitaires) n'est pas recommandée. Votre risque de survenue de certains cancers pourrait augmenter si vous prenez ENBREL en association avec le cyclophosphamide.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

ENBREL doit être injecté sous la peau.

Vous pouvez continuer de prendre d'autres médicaments pour traiter votre état pendant votre traitement par ENBREL, comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des stéroïdes sous ordonnance, selon les recommandations de votre médecin.

Que vous souffriez de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante, la posologie d'ENBREL recommandée chez les adultes est de 50 mg par semaine administrés en une seule injection à l'aide d'une seringue préremplie jetable de 50 mg ou en deux injections à l'aide de la seringue préremplie jetable de 25 mg<sup>†</sup>. Votre médecin vous dira si ces deux injections administrées à l'aide de la seringue préremplie jetable de 25 mg<sup>†</sup> doivent être faites le même jour, une fois par semaine, ou deux fois par semaine, à 3 ou 4 jours d'écart.

Si vous souffrez de psoriasis, la dose d'attaque d'ENBREL recommandée chez les adultes est de 50 mg deux fois par semaine (à trois ou quatre jours d'écart) pendant trois mois. Une fois ce délai passé, votre médecin vous recommandera de réduire votre dose à 50 mg une fois par semaine, administrée à l'aide d'une seringue préremplie jetable à 50 mg ou de deux seringues préremplies jetables à 25 mg<sup>†</sup>.

<sup>†</sup> Les seringues préremplies jetables à 25 mg ne sont pas commercialisées au Canada.

La dose d'ENBREL qui convient aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique est déterminée en fonction de leur poids corporel. Le médecin de votre enfant vous indiquera quelle est cette dose.

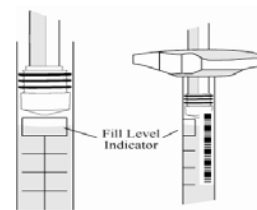
N'essayez pas d'injecter vous-même une dose d'ENBREL avant qu'on vous ait appris comment le faire. Vous pouvez appeler votre médecin ou le service d'information gratuit en composant le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) si vous avez des questions à poser sur ENBREL ou sur la façon de l'injecter, que ce soit à vous-même ou à votre enfant. Un membre de votre entourage peut également vous aider à vous administrer vos injections. Veillez à prendre ce médicament conformément aux directives de votre médecin et à ne sauter aucune dose.

### Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'ENBREL :

Veillez suivre les instructions ci-dessous pour préparer et administrer une dose d'ENBREL à l'aide d'une seringue préremplie jetable.

### ÉTAPE 1 : Préparation du matériel

1. Choisissez une surface de travail propre, bien éclairée et plane, comme une table.
2. Sortez du réfrigérateur la boîte contenant les seringues préremplies d'ENBREL et posez-la sur votre surface de travail. Prenez une seringue préremplie et déposez-la sur votre surface de travail. **Ne secouez PAS** la seringue préremplie d'ENBREL. Remettez la boîte contenant les autres seringues préremplies dans le réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). **Ne PAS** congeler. Vous pouvez également conserver la boîte contenant les seringues préremplies non utilisées à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C pendant au plus 60 jours. Si vous avez la moindre question au sujet de la conservation de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
3. Vérifiez la date de péremption indiquée sur la seringue préremplie. **N'utilisez PAS** la seringue préremplie si la date est échuë ou si elle a été conservée à la température ambiante pendant plus de 60 jours (selon la première éventualité). Communiquez avec votre pharmacien ou composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) pour obtenir de l'aide.
4. **N'utilisez PAS** la seringue préremplie si la gaine de l'aiguille est manquante ou si elle n'est pas fixée solidement. Composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).
5. Tenez la seringue préremplie en pointant l'aiguille recouverte de son capuchon vers le bas. Si des bulles d'air sont présentes dans la seringue, tapotez délicatement la seringue préremplie pour faire remonter les bulles vers le haut de la seringue. Tournez la seringue de manière à voir l'indicateur mauve du corps de la seringue. Vérifiez si le niveau du liquide dans la seringue se situe à l'intérieur des limites de l'indicateur mauve. Il se peut que le niveau du liquide soit incurvé. Si la seringue ne contient pas la bonne dose de liquide, **NE L'UTILISEZ PAS**. Communiquez avec le pharmacien ou composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) pour obtenir de l'aide.

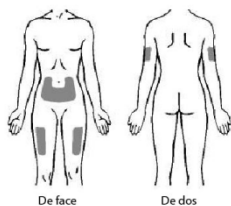


6. Afin de rendre l'injection plus confortable, attendez que la solution d'ENBREL contenue dans la seringue préremplie atteigne la température ambiante, ce qui devrait prendre environ de 15 à 30 minutes. **N'enlevez PAS** la gaine qui recouvre l'aiguille tout de suite. **N'essayez PAS** de réchauffer la solution d'ENBREL d'une autre manière (au four à micro-ondes ou dans l'eau chaude, par exemple).
7. Réunissez le reste du matériel nécessaire à l'injection, soit un tampon d'ouate ou de gaze, et un contenant pour objets pointus et tranchants.
8. Lavez-vous bien les mains à l'eau tiède et au savon.

9. Assurez-vous que la solution contenue dans la seringue préremplie est limpide et incolore. Vous pourriez remarquer la présence de petites particules blanches dans la solution. Ces particules contiennent ENBREL et ne sont pas anormales. Cependant, **n'injectez PAS la solution si elle est trouble, a changé de couleur, contient des particules colorées ou de grande taille** ou si la seringue préremplie semble fendue ou endommagée. Composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) pour obtenir de l'aide.

### ÉTAPE 2 : Choix et préparation d'un point d'injection

1. Les trois endroits recommandés lorsqu'on utilise une seringue préremplie sont les suivants : (1) au milieu du devant des cuisses; (2) l'abdomen, à l'exception d'un périmètre de 5 cm (2 po) autour du nombril; et (3) la partie externe du haut des bras.



2. Changez d'endroit à chaque injection. Assurez-vous de choisir un nouveau point d'injection situé à 2,5 cm (1 po) au moins des points d'injection précédents. **N'injectez PAS** ENBREL là où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'un bleu. Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures.
3. Si vous souffrez de psoriasis, vous devriez éviter de vous injecter le médicament directement dans une plaque surélevée, épaisse, rouge et squameuse (« lésions cutanées psoriasiques »).
4. Pour préparer la peau à recevoir l'injection, frottez-la avec un tampon imbibé d'alcool. **N'y touchez PLUS** jusqu'à ce que vous injectiez le médicament.

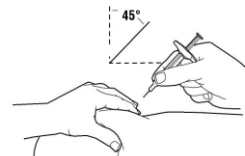
### ÉTAPE 3 : Injection d'ENBREL à partir d'une seringue préremplie

**N'enlevez PAS** la gaine de l'aiguille de la seringue préremplie avant d'être prêt à injecter le médicament.

1. Prenez la seringue préremplie que vous aviez déposée sur votre surface de travail. Tenez le corps de la seringue d'une main et de l'autre, tirez en ligne droite sur la gaine qui recouvre l'aiguille pour l'enlever. Pour éviter d'endommager l'aiguille, **ne tournez PAS** et **ne pliez PAS** la gaine de l'aiguille pour l'enlever, et **n'essayez PAS** de replacer la gaine de l'aiguille sur la seringue préremplie. Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au moment où vous enlevez la gaine de l'aiguille, ce qui est normal. **Ne touchez PAS** à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit. **ÉVITEZ** de heurter ou de toucher le piston afin de prévenir toute fuite de liquide.
2. En tenant la seringue avec son aiguille pointée vers le haut, vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. S'il y en a, tapotez délicatement la seringue pour les faire remonter à la

surface tout près de l'aiguille. Poussez ensuite lentement le piston pour les expulser.

3. Si l'on vous a prescrit une dose partielle : continuez de tenir la seringue en pointant l'aiguille vers le haut. Retirez la solution excédentaire en poussant lentement le piston jusqu'à ce qu'il soit vis-à-vis de la graduation correspondant à la dose prescrite par votre professionnel de la santé.
4. D'une main, tenez la seringue comme s'il s'agissait d'un crayon et de l'autre, pincez délicatement la zone de peau nettoyée et tenez-la fermement.
5. Enfoncez l'aiguille dans la peau d'un coup sec, en l'inclinant légèrement (à un angle de 45°), comme si vous lanciez une fléchette.



6. Cela fait, relâchez la peau. Poussez lentement sur le piston jusqu'au fond pour injecter ENBREL.
7. Une fois la seringue vide, retirez l'aiguille de la peau toujours à un angle de 45°.
8. Un léger saignement peut se produire. Au besoin, comprimez le point d'injection pendant 10 secondes avec un tampon d'ouate ou de gaze. **Ne frictionnez PAS** la peau à cet endroit. Au besoin, appliquez-y un pansement.

### ÉTAPE 4 : Mise au rebut du matériel

- La seringue ne doit **JAMAIS** être réutilisée. **NE** remettez **JAMAIS** en place la gaine d'une aiguille.
- Jetez immédiatement la seringue usagée dans un contenant pour objets pointus et tranchants. Vous pouvez utiliser un contenant expressément conçu pour recevoir les seringues et aiguilles usagées. **Ne recyclez PAS** ce contenant.
- Gardez le contenant hors de la portée des enfants. Quand il sera plein aux deux tiers environ, défaites-vous-en conformément aux instructions de votre médecin, infirmière ou pharmacien, ou de celui ou celle de votre enfant. Respectez les lois provinciales ou les règlements municipaux régissant la mise au rebut des aiguilles et des seringues.
- Jetez les tampons imbibés d'alcool à la poubelle.

Pour toute question au sujet d'ENBREL, adressez-vous à un médecin, à une infirmière ou à un pharmacien connaissant bien ce produit. Vous pouvez également appeler notre service d'information en composant, sans frais, le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

### Que dois-je faire si je prends une trop grande quantité d'ENBREL?

Appelez votre médecin si, par mégarde, vous vous êtes administré des injections trop rapprochées.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou

le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Que dois-je faire si j'oublie de prendre une dose d'ENBREL?**

Si vous oubliez de prendre une dose d'ENBREL, communiquez avec votre médecin pour savoir à quel moment vous devriez vous administrer votre prochaine dose. Vous pouvez également appeler notre service d'information en composant, sans frais, le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

**Renseignements généraux sur ENBREL**

Certains médicaments sont parfois prescrits pour des raisons qui ne figurent pas dans le feuillet de renseignements pour le consommateur. **Ne prenez PAS ENBREL** dans le but de traiter une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Même si une personne est atteinte de la même maladie que vous, **ne lui donnez PAS ENBREL**.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme tous les médicaments, ENBREL peut provoquer des effets secondaires. La plupart d'entre eux sont faibles à modérés, mais certains peuvent être graves et exiger un traitement.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Très fréquent	Réactions aux points d'injection		√	
Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures (sinusites)		√	
	Maux de tête	√		
Peu fréquent	Infections graves		√	√
	Tuberculose		√	
	Troubles nerveux		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inhabituel après avoir pris ENBREL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

La seringue préremplie d'ENBREL doit être conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. **Ne congelez PAS ENBREL**. Une fois réfrigéré, ENBREL reste stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur la seringue.

ENBREL peut être conservé à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé dans les 60 jours. Protéger de la

lumière directe, de la chaleur et de l'humidité jusqu'au moment de l'utiliser.

Gardez hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MD</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en appelant sans frais la ligne d'information et de soutien des services Enliven au 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735). Vous trouverez également des renseignements additionnels sur le site [www.enbrel.ca](http://www.enbrel.ca).

AMGEN CANADA INC. a rédigé ce dépliant pour le compte d'IMMUNEX CORPORATION.

Dernière révision : 19 octobre 2015

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Enbrel**<sup>MD</sup>  
étanercept

#### Auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick<sup>MD</sup>

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation d'ENBREL pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ENBREL. Pour toute question au sujet de ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament :

ENBREL est un médicament destiné au traitement des personnes qui souffrent d'une forme modérée ou grave de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique ou d'un type de maladie appelée « rhumatisme psoriasique ». ENBREL est également destiné aux adultes atteints d'un type d'arthrite appelée « spondylarthrite ankylosante » et aux adultes atteints d'une forme modérée ou grave de psoriasis. La polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires qui s'attaquent aux articulations. Le psoriasis est une maladie inflammatoire de la peau qui provoque la formation de plaques surélevées, épaisses, rouges et squameuses (« lésions cutanées psoriasiques ») qui peuvent apparaître n'importe où sur le corps. Le rhumatisme psoriasique s'observe habituellement chez des patients atteints de psoriasis et touche à la fois les articulations et la peau.

##### Effets de ce médicament :

ENBREL est un type de protéine appelée « antagoniste du facteur de nécrose tumorale » (TNF, *tumor necrosis factor*). Il bloque l'action du TNF-alpha, une substance fabriquée par le système immunitaire. L'organisme des personnes atteintes d'une maladie immunitaire comme la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, ou encore de spondylarthrite ankylosante, contient une quantité excessive de TNF-alpha qui est susceptible de provoquer une inflammation entraînant de la douleur et de l'enflure dans les articulations, ainsi que des plaques cutanées surélevées, épaisses, rouges et squameuses (« lésions cutanées psoriasiques »), qui peuvent apparaître n'importe où sur le corps. ENBREL peut ramener la quantité de TNF contenue dans le corps à la normale et contribuer ainsi à traiter les lésions articulaires et cutanées. Chez les patients atteints d'arthrite inflammatoire, ENBREL peut être efficace pour atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite inflammatoire (comme la douleur, la raideur matinale et la fatigue), contribuer à améliorer la capacité à accomplir des activités quotidiennes simples (comme s'habiller, marcher et emprunter les escaliers), et aider à prévenir la détérioration des os et des articulations. Chez les patients présentant des lésions cutanées psoriasiques, ENBREL peut être efficace pour faire disparaître les lésions et améliorer la qualité de vie (notamment en ce qui a trait aux relations personnelles, au travail, aux activités quotidiennes et à la satisfaction à l'égard du traitement).

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser ENBREL si vous avez déjà fait une réaction allergique à ce produit ou à l'un de ses ingrédients.

Le capuchon de l'aiguille de l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> prérempli contient une gaine qui est composée de caoutchouc naturel sec, fabriqué à partir de latex. Si vous savez que vous êtes allergique au latex, parlez-en à votre fournisseur de soins de santé avant d'utiliser la seringue préremplie d'ENBREL.

Vous ne devez pas prendre ENBREL lorsqu'une infection s'est propagée dans tout votre organisme (état septique).

##### Ingrédient médicamenteux :

étanercept

##### Ingrédients non médicamenteux importants :

Saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de *l*-arginine, phosphate de sodium.

##### Formes posologiques :

Les **seringues préremplies jetables ENBREL** sont présentées en doses de 25 mg<sup>†</sup> (0,51 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,47 mL) et de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL). Les **auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick<sup>MD</sup> ENBREL** sont présentés en doses de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL). **ENBREL** est également présenté sous la forme d'une poudre lyophilisée dans un **flacon à usage multiple**. Chaque flacon renferme 25 mg d'étanercept.

<sup>†</sup> Les seringues préremplies jetables à 25 mg ne sont pas commercialisées au Canada.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Tous les médicaments entraînent des effets secondaires. Ceux-ci peuvent être graves lorsque les médicaments affaiblissent le système immunitaire, comme le fait ENBREL. Ces effets secondaires graves comprennent :

**Mises en garde et précautions importantes**

- **Infections graves.** Des cas d'infections graves, comme la tuberculose ou des infections d'origine bactérienne, virale ou fongique, se propageant dans tout l'organisme ont été signalés chez des patients traités par ENBREL ou par d'autres antagonistes du TNF, et certains n'y ont pas survécu. Dans de très rares cas, une réactivation du virus de l'hépatite B a été observée chez des patients ayant déjà contracté ce virus. Si vous avez tendance à contracter des infections facilement ou croyez être atteint d'une infection pendant votre traitement par ENBREL, signalez-le immédiatement à votre médecin.
  - **Cancers.** On a observé des cas, parfois d'issue fatale, de cancers inhabituels chez les enfants et les adolescents qui avaient amorcé un traitement par un antagoniste du TNF, y compris ENBREL, à un âge inférieur à 18 ans.
- **Maladies du système nerveux central.** De rares cas de troubles du système nerveux ont été observés chez des personnes qui prenaient ENBREL ou un autre antagoniste du TNF, comme la sclérose en plaques, les crises épileptiques et l'inflammation des nerfs oculaires. Les symptômes suivants peuvent être causés par une atteinte du système nerveux : engourdissement ou fourmillements dans tout le corps, altération de la vue, faiblesse dans les bras ou les jambes, et étourdissements.
  - **Troubles sanguins.** Chez certains patients, l'organisme ne parvient plus à fabriquer suffisamment de globules sanguins pour combattre les infections ou pour arrêter les saignements. Cela peut entraîner la mort. Si vous contractez une fièvre qui ne disparaît pas ou si vous saignez ou présentez très facilement des ecchymoses, ou encore si vous avez le teint très pâle ou êtes pris d'une faiblesse, appelez immédiatement votre médecin. Il est possible que celui-ci décide d'interrompre votre traitement. Certaines personnes peuvent également présenter des symptômes semblables à ceux du lupus (éruption cutanée située sur le visage et sur les bras, qui empire au soleil), mais qui peuvent disparaître quand on cesse de prendre ENBREL.
  - **Problèmes cardiaques.** Si vous avez déjà été traité pour une insuffisance cardiaque, vous devez également le signaler à votre médecin. Si tel est le cas, votre médecin décidera peut-être de ne pas vous traiter par ENBREL ou d'exercer une surveillance plus étroite. Les symptômes peuvent comprendre l'essoufflement ou le gonflement des chevilles et des pieds.
  - **Réactions allergiques.** ENBREL a provoqué des réactions allergiques chez certains patients. Si vous présentez des éruptions cutanées graves, un œdème du visage, ou si vous avez de la difficulté à respirer pendant votre traitement par ENBREL, appelez immédiatement votre médecin.
  - **Cancers.** Les patients atteints d'une maladie inflammatoire, incluant la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis, surtout ceux qui subissent de fortes poussées évolutives de ces maladies, risqueraient davantage d'être atteints de lymphomes (un type particulier de cancer). Les enfants et les adultes prenant des antagonistes du TNF, incluant ENBREL, sont exposés à un plus grand

risque de lymphome ou d'autres cancers. On ignore cependant si le traitement par ENBREL peut jouer un rôle dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes.

- **Troubles associés au foie** (hépatite auto-immune). Les personnes traitées par des antagonistes du TNF, y compris ENBREL, peuvent présenter des troubles associés au foie. Ces troubles peuvent entraîner une insuffisance hépatique et la mort. Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes : grande fatigue, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, manque d'appétit ou vomissements, douleurs sur le côté droit de votre estomac (abdomen). Ces symptômes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par ENBREL, ou même après l'arrêt du traitement.
- **Psoriasis.** Chez certaines personnes traitées par ENBREL un psoriasis est apparu ou s'est aggravé. Contactez votre médecin si vous présentez des plaques cutanées rouges et squameuses ou une enflure pouvant être remplie de pus. Il pourrait décider d'interrompre le traitement par ENBREL.
- **Infections graves.** ENBREL peut affaiblir les défenses de votre système immunitaire contre les infections. L'utilisation d'ENBREL peut donc vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver des infections existantes. Certaines personnes contractent des infections graves pendant le traitement par ENBREL, notamment des infections qui se propagent dans tout le corps, par exemple la tuberculose, la légionellose (habituellement une pneumonie bactérienne) et la listériose (qui provient habituellement d'aliments contaminés). D'autres infections causées par des virus, des champignons, des bactéries ou des parasites pourraient se produire. Ces infections ont parfois causé des décès.

**Avant de commencer à prendre ENBREL, vous devez dire à votre médecin si :**

- Vous avez une infection. Cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables graves liés à ENBREL.
- Vous présentez des symptômes d'infection tels que : fièvre, sueurs ou frissons, toux ou symptômes semblables à ceux de la grippe, essoufflement, sang dans vos sécrétions, perte de poids, douleurs musculaires, zones rouges, chaudes ou douloureuses sur votre peau, plaies sur votre corps, diarrhée ou douleurs à l'estomac, sensation de brûlure lorsque vous urinez ou besoin d'uriner plus souvent que d'habitude et grande fatigue.
- Vous avez des antécédents d'infection récidivante ou d'une autre affection, comme le diabète, le VIH ou une déficience du système immunitaire, qui pourrait faire augmenter le risque que vous contractiez une infection.
- Vous avez la tuberculose (TB), ou avez été en contact étroit avec une personne qui a ou qui a eu cette maladie. On devra vérifier si vous êtes atteint de la TB. Votre médecin doit vous faire subir un test de dépistage de la TB avant la mise en route du traitement par ENBREL.
- Vous êtes né, vous vivez ou vous voyagez dans un pays où il y a un risque de contracter la tuberculose. Consultez votre médecin si vous avez des inquiétudes à ce sujet.



- Vous résidez ou avez résidé ou voyagé dans une région où le risque de contracter certains types d'infections fongiques (histoplasmosse, coccidioïdomycose, blastomycose) est plus élevé. Ces infections pourraient survenir ou s'aggraver avec la prise d'ENBREL. Si vous ne savez pas si vous avez résidé dans une région où de telles infections sont courantes, demandez à votre médecin.
- Vous avez ou avez eu l'hépatite B.
- Vous ressentez ou avez ressenti un engourdissement ou des fourmillements persistants et une faiblesse musculaire ou présentez une maladie comme la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain et Barré ou des symptômes évocateurs de ce syndrome qui cause une inflammation du système nerveux, soit dans le cerveau et la colonne vertébrale ou les nerfs qui se rendent dans les mains et les pieds.
- Vous avez fait l'objet d'un diagnostic récent d'insuffisance cardiaque congestive ou suivez un traitement pour cette affection.
- Vous allez subir une intervention chirurgicale majeure.
- Vous avez reçu récemment ou allez recevoir un vaccin. La vaccination doit être mise à jour avant d'entreprendre un traitement par ENBREL. Les patients recevant ENBREL ne doivent pas se faire administrer de vaccins vivants.
- Vous avez pris un médicament appelé Kineret<sup>MD</sup> (anakinra) ou Orencia<sup>MD</sup> (abatacept) ou du cyclophosphamide (voir plus bas INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Vous avez été en contact avec une personne atteinte du virus zona-varicelle (varicelle, zona).

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien chaque fois que vous vous en faites prescrire un nouveau.

Votre médecin doit vous suivre étroitement en vue d'évaluer les signes et symptômes de la TB durant le traitement par ENBREL, même si vous avez obtenu un résultat négatif à l'épreuve de dépistage de la tuberculose. Si vous présentez un symptôme de TB (toux sèche persistante, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), appelez votre médecin.

Si ces renseignements suscitent des inquiétudes ou des questions, consultez votre médecin.

### **Ce médicament cause-t-il d'autres effets secondaires fréquents?**

Lors des études où on a comparé ENBREL à un placebo (produit inactif), les effets secondaires le plus souvent observés chez les patients traités par ENBREL ont été les suivants :

- des réactions au point d'injection. Ces réactions étaient généralement légères et ont pris la forme d'une rougeur, d'une enflure, de démangeaisons ou de bleus. Elles disparaissent habituellement dans les 3 à 5 jours. Si l'endroit où le médicament a été injecté est douloureux, rouge ou enflé et si ces symptômes ne disparaissent pas ou s'aggravent, consultez votre médecin.
- des infections des voies respiratoires supérieures (sinusite);

- des maux de tête.

### **Dans combien de temps vais-je ressentir les effets d'ENBREL?**

On peut voir une amélioration dès la première semaine de traitement chez les adultes et dans les deux premières semaines chez les enfants. Au cours des études cliniques, le médicament a généralement exercé son plein effet dans les trois premiers mois de traitement aussi bien chez les adultes que chez les enfants, et cet effet s'est maintenu avec la poursuite du traitement.

Lors des études cliniques portant sur le rhumatisme psoriasique, une atténuation des symptômes articulaires a été constatée dans le premier mois de traitement par ENBREL chez le quart des patients, dans les trois premiers mois de traitement chez la moitié des patients et dans les neuf premiers mois de traitement chez les trois quarts des patients.

Au cours de ces études, environ 2 % des patients traités par ENBREL ont interrompu leur traitement par ENBREL en raison des effets secondaires et jusqu'à 5 % des patients traités par ENBREL ont interrompu leur traitement par ENBREL en raison d'une absence d'amélioration.

### **Puis-je prendre ENBREL si je suis enceinte ou si j'allaite?**

ENBREL n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ni chez les mères qui allaitent. Par conséquent, on ignore quels peuvent être ses effets chez les femmes enceintes et chez les nourrissons allaités.

Si vous êtes enceinte, si vous le devenez ou si vous envisagez de le devenir pendant votre traitement par ENBREL, informez-en votre médecin. Si vous avez pris ENBREL pendant votre grossesse, parlez à votre médecin avant de faire vacciner votre nourrisson avec un vaccin vivant.

ENBREL peut se retrouver dans le lait maternel. Vous et votre médecin devrez décider si vous allez prendre ENBREL ou allaiter. Vous ne devez pas faire les deux.

Si ces renseignements suscitent des inquiétudes ou des questions, consultez votre médecin.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Avant de commencer à prendre ENBREL, il est important que vous indiquiez à votre médecin si vous prenez des médicaments contre d'autres affections (par exemple, médicament contre l'hypertension). Vous devez également l'informer de tout médicament en vente libre, produit à base de plantes et supplément vitaminique ou minéral que vous prenez.

Si vous êtes atteint de diabète et que vous prenez des médicaments pour maîtriser votre diabète, votre médecin peut juger que vous avez besoin de moins de médicaments antidiabétiques pendant que vous prenez ENBREL.

### **Puis-je utiliser ENBREL si je prends déjà d'autres médicaments pour traiter ma polyarthrite rhumatoïde, mon arthrite juvénile idiopathique, mon rhumatisme psoriasique, ma spondylarthrite ankylosante ou une autre maladie?**

Chez les adultes, ENBREL peut être associé au méthotrexate. Toutefois, on sait peu de choses sur les interactions que peut avoir

ENBREL avec le méthotrexate et les autres médicaments chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

Il est déconseillé d'utiliser ENBREL avec Kineret<sup>MD</sup> (anakinra), car cette association peut vous rendre plus vulnérable aux infections graves.

Il est déconseillé d'utiliser ENBREL avec Orencea<sup>MD</sup> (abatacept), car cette association peut accroître le risque d'effets secondaires graves.

La prise d'ENBREL avec du cyclophosphamide (utilisé dans le traitement du cancer ou d'autres maladies immunitaires) n'est pas recommandée. Votre risque de survenue de certains cancers pourrait augmenter si vous prenez ENBREL en association avec le cyclophosphamide.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

ENBREL doit être injecté sous la peau.

Vous pouvez continuer de prendre d'autres médicaments pour traiter votre état pendant votre traitement par ENBREL, comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des stéroïdes sous ordonnance, selon les recommandations de votre médecin.

Que vous souffriez de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante, la posologie d'ENBREL recommandée chez les adultes est de 50 mg par semaine administrés en une seule injection à l'aide d'un auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick<sup>MD</sup> à 50 mg.

Si vous souffrez de psoriasis, la dose d'attaque d'ENBREL recommandée chez les adultes est de 50 mg deux fois par semaine (à trois ou quatre jours d'écart) pendant trois mois. Une fois ce délai passé, votre médecin vous recommandera de réduire votre dose à 50 mg une fois par semaine, administrée à l'aide d'un auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick<sup>MD</sup> à 50 mg.

La dose d'ENBREL qui convient aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique est déterminée en fonction de leur poids corporel. Le médecin de votre enfant vous indiquera quelle est cette dose. **L'emploi de l'auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick<sup>MD</sup> à 50 mg n'est recommandé que chez les enfants pesant 63 kg (138 livres) ou plus.**

N'essayez pas d'injecter vous-même une dose d'ENBREL avant qu'on vous ait appris comment le faire. Vous pouvez appeler votre médecin ou le service d'information gratuit en composant le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) si vous avez des questions à poser sur ENBREL ou sur la façon de l'injecter, que ce soit à vous-même ou à votre enfant. Un membre de votre entourage peut également vous aider à vous administrer vos injections. Veillez à prendre ce médicament conformément aux directives de votre médecin et à ne sauter aucune dose.

#### Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'ENBREL :

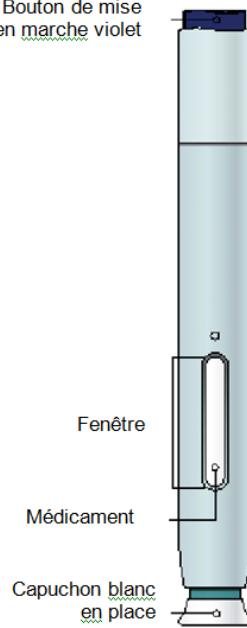
Veillez suivre les instructions ci-dessous pour préparer et administrer une dose d'ENBREL à l'aide d'un auto-injecteur prérempli jetable SureClick<sup>MD</sup>. Votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien vous indiquera la dose d'ENBREL dont vous avez besoin ainsi que la fréquence des injections. **Chaque auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL ne peut être utilisé qu'une seule fois.** Vous ou votre aidant naturel ne devez pas tenter de

pratiquer l'injection avant d'avoir reçu une formation adéquate de votre médecin, de votre infirmière ou de votre pharmacien.

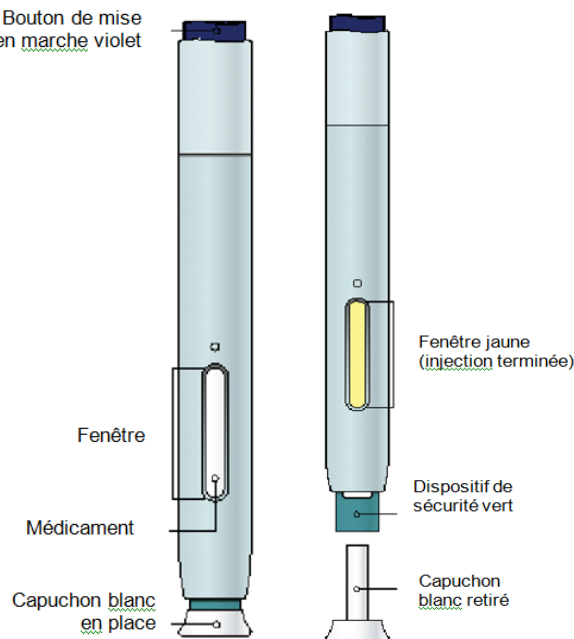
#### Diagramme des pièces

##### Avant l'emploi

Bouton de mise en marche violet



##### Après l'emploi



#### Aiguille à l'intérieur

#### Important

Avant d'utiliser l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL, lisez les renseignements ci-dessous.

- Gardez l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.
- L'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Vous pouvez également conserver les auto-injecteurs non utilisés à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C pendant au plus 60 jours.
- NE congelez PAS l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL.
- NE secouez PAS l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL.
- N'enlevez PAS le capuchon blanc de l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL avant d'être prêt à faire l'injection.
- N'utilisez PAS l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL s'il a été échappé sur une surface dure. L'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL pourrait être endommagé même si le bris n'est pas visible. Utilisez un nouvel auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL, et composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).
- N'utilisez PAS l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL après la date de péremption indiquée sur l'étiquette, ou s'il a été conservé à la température ambiante pendant plus de 60 jours (selon la première éventualité).
- Le capuchon blanc de l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL contient une gaine qui est composée de caoutchouc naturel

sec, fabriqué à partir de latex. Prévenez votre médecin si vous êtes allergique au latex.

- Gardez l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL hors de la portée des enfants.
- **Seuls les enfants pesant au moins 63 kg (138 lb) peuvent utiliser l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL.** Les enfants de moins de 63 kg (138 lb) doivent utiliser ENBREL sous une autre forme.
- Un professionnel de la santé qui connaît bien ENBREL devrait pouvoir répondre à toutes vos questions. Pour obtenir de plus amples renseignements, composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

## ÉTAPE 1 : Préparation

### A. Retirez un auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL de l'emballage.

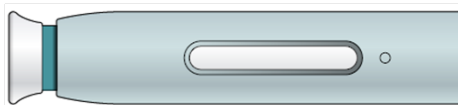
Avec précaution, sortez l'auto-injecteur de la boîte en le gardant à la verticale.

Remettez la boîte contenant les autres auto-injecteurs inutilisés au réfrigérateur. Vous pouvez également conserver les auto-injecteurs inutilisés à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C pendant au plus 60 jours.

Afin de rendre l'injection plus confortable, attendez que l'auto-injecteur atteigne la température ambiante, ce qui devrait prendre de 15 à 30 minutes environ.

- × N'essayez PAS de réchauffer l'auto-injecteur en utilisant une source de chaleur comme de l'eau chaude ou un four à micro-ondes.
- × NE secouez PAS l'auto-injecteur.
- × N'enlevez PAS tout de suite le capuchon blanc de l'auto-injecteur.

### B. Inspectez l'auto-injecteur SureClick<sup>MD</sup> ENBREL.



#### En regardant par la fenêtre, vérifiez que la solution est limpide et incolore.

- ✓ Il n'y a pas lieu de vous inquiéter si vous voyez de petites particules blanches dans la solution.
- × N'utilisez PAS l'auto-injecteur si :
  - la solution est trouble, a changé de couleur ou contient des particules colorées, des flocons ou de grosses particules;
  - l'une de ses parties semble fendue ou endommagée;
  - le capuchon blanc est absent ou n'est pas fixé solidement;
  - la date de péremption indiquée sur l'étiquette est échue, ou si l'auto-injecteur a été conservé à la température ambiante pendant plus de 60 jours (selon la première éventualité).

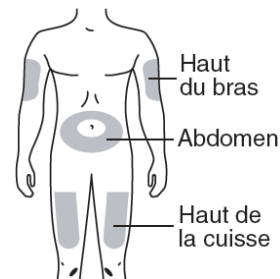
Dans tous les cas, utilisez un nouvel auto-injecteur, et composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

### C. Rassemblez tout le matériel nécessaire pour l'injection.

Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon. Sur une surface propre et bien éclairée, placez les articles suivants :

- nouvel auto-injecteur,
- tampons imbibés d'alcool,
- tampon d'ouate ou compresse de gaze,
- pansement adhésif et
- contenant pour objets pointus et tranchants.

### D. Préparez et nettoyez le point d'injection.



#### Vous pouvez faire l'injection :

- dans le haut de la cuisse;
- dans l'abdomen, sauf à moins de 5 cm (2 po) tout autour du nombril;
- sur la partie externe du haut du bras (seulement si quelqu'un d'autre fait l'injection).

Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher.

- × NE touchez PAS cette région avant d'avoir fait l'injection.



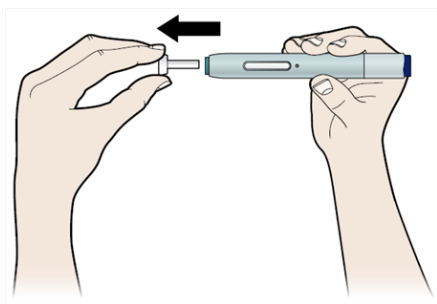
Changez d'endroit à chaque injection. Si vous devez utiliser le même point d'injection, assurez-vous simplement de ne pas injecter le médicament à l'endroit précis où la dernière injection a été faite (faites-la à une distance d'au moins 2,5 cm [1 po] de cet endroit précis).

N'injectez PAS le médicament à un endroit où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'un bleu. Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures.

Si vous souffrez de psoriasis, évitez d'injecter le médicament directement dans une plaque surélevée, épaisse, rouge et écaillée.

**ÉTAPE 2 : Avant l'injection**

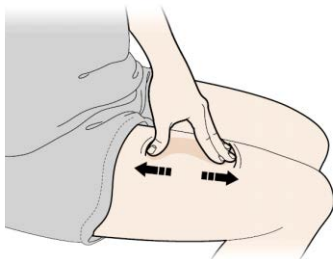
**A. Enlevez le capuchon blanc en le tirant en ligne droite lorsque vous êtes prêt à injecter.**



- ✓ Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au bout de l'aiguille ou du dispositif de sécurité vert; cela est normal.
- × NE tournez PAS et NE pliez PAS le capuchon blanc.
- × NE replacez PAS le capuchon blanc sur l'auto-injecteur.
- ! NE retirez PAS le capuchon blanc de l'auto-injecteur à moins d'être prêt à faire l'injection.

**B. Étirez ou pincez la peau au point d'injection pour obtenir une surface ferme.**

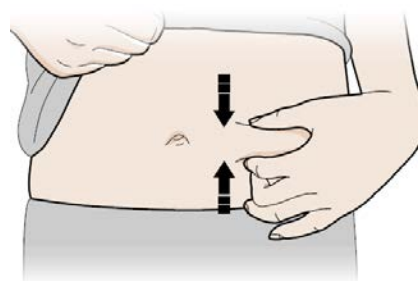
**Étirer la peau**



Étirez la peau fermement en déplaçant le pouce et les doigts dans des directions opposées de manière à laisser un espace d'environ 5 cm (2 po).

**OU**

**Pincer la peau**

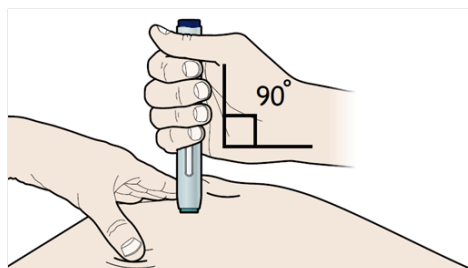


Pincez fermement la peau entre le pouce et l'index pour créer un repli d'environ 5 cm (2 po) d'épaisseur.

- ! Il est important de garder la peau tendue ou de la maintenir pincée pendant l'injection.

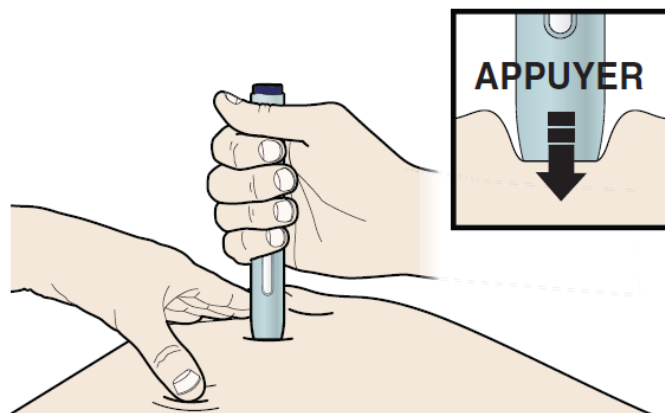
**ÉTAPE 3 : Injection**

**A. En maintenant la peau tendue ou pincée, PLACEZ l'auto-injecteur sur la peau, sans le capuchon blanc, à un angle de 90 degrés.**



- ! NE touchez PAS au bouton violet de mise en marche.

**B. APPUYEZ fermement l'auto-injecteur sur la peau jusqu'à ce qu'il ne bouge plus.**

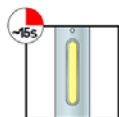


- ! Vous devez appuyer jusqu'au bout, mais NE touchez PAS au bouton violet de mise en marche avant d'être prêt à faire l'injection.

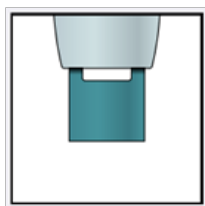
**C. Lorsque vous êtes prêt à injecter le médicament, APPUYEZ sur le bouton violet.**



**D. Maintenez une PRESSION sur la peau pendant environ 15 secondes.**



La fenêtre devient jaune lorsque l'injection est terminée.



**REMARQUE :** Dès que vous retirez l'auto-injecteur, l'aiguille se recouvre automatiquement.

#### ÉTAPE 4 : Après l'injection

**A. Jetez l'auto-injecteur et le capuchon blanc.**



Jetez l'auto-injecteur usagé avec le capuchon blanc dans le contenant pour objets pointus et tranchants.

Informez-vous auprès de votre médecin sur l'élimination appropriée du matériel. Il se peut qu'il y ait des lois locales ou

provinciales qui encadrent l'élimination de ce type de déchets.

Gardez l'auto-injecteur et le contenant pour objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants.

× NE réutilisez PAS l'auto-injecteur.

× NE recyclez PAS l'auto-injecteur ou le contenant pour objets pointus et tranchants, et NE les jetez PAS avec les ordures ménagères.

#### **B. Examinez le point d'injection**

S'il y a du sang, pressez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection. NE frottez PAS le point d'injection. Appliquez un pansement adhésif au besoin.

#### Foire aux questions

##### Que se passe-t-il si j'appuie sur le bouton violet avant d'être prêt à injecter le médicament?

Même si vous appuyez sur le bouton violet, le médicament ne sera injecté que si le dispositif de sécurité vert est enfoncé dans l'auto-injecteur.

##### Puis-je déplacer l'auto-injecteur sur la peau pendant que je choisis un point d'injection?

Il n'y a pas de mal à déplacer l'auto-injecteur sur le point d'injection tant que vous n'appuyez pas sur le bouton violet de mise en marche. Par contre, si vous appuyez sur le bouton violet alors que le dispositif de sécurité vert est enfoncé dans l'auto-injecteur, l'injection débutera.

##### Puis-je relâcher le bouton violet après le début de l'injection?

Vous pouvez relâcher le bouton violet, mais vous devez maintenir fermement l'auto-injecteur sur la peau durant l'injection.

##### Le bouton violet va-t-il remonter quand je le relâcherai?

Il se peut que le bouton violet ne revienne pas à sa position initiale lorsque vous le relâchez après avoir appuyé dessus pendant l'injection. Cela est normal.

##### Que faire si je n'entends pas un second déclic?

Si vous n'avez pas entendu un second déclic, examinez la fenêtre; si elle est jaune, le médicament a bel et bien été injecté.

##### Qui contacter si j'ai besoin d'aide avec l'auto-injecteur ou l'injection?

Si vous avez des questions sur l'auto-injecteur ou l'injection, adressez-vous à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien, ou composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) pour obtenir de l'aide.

##### Que dois-je faire si je prends une trop grande quantité d'ENBREL?

Appelez votre médecin si, par mégarde, vous vous êtes administré des injections trop rapprochées.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Que dois-je faire si j'oublie de prendre une dose d'ENBREL?**

Si vous oubliez de prendre une dose d'ENBREL, communiquez avec votre médecin pour savoir à quel moment vous devriez vous administrer votre prochaine dose. Vous pouvez également appeler notre service d'information en composant, sans frais, le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

**Renseignements généraux sur ENBREL**

Certains médicaments sont parfois prescrits pour des raisons qui ne figurent pas dans le feuillet de renseignements pour le consommateur. **Ne prenez PAS ENBREL** dans le but de traiter une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Même si une personne est atteinte de la même maladie que vous, **ne** lui donnez **PAS ENBREL**.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme tous les médicaments, ENBREL peut provoquer des effets secondaires. La plupart d'entre eux sont faibles à modérés, mais certains peuvent être graves et exiger un traitement.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Très fréquent	Réactions aux points d'injection		√	
Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures (sinusites)		√	
	Maux de tête	√		
Peu fréquent	Infections graves		√	√
	Tuberculose		√	
	Troubles nerveux		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inhabituel après avoir pris ENBREL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Les auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick<sup>MD</sup> ENBREL doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. **Ne congelez PAS ENBREL**. Une fois réfrigéré, ENBREL reste stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur la seringue.

ENBREL peut être conservé à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé dans les 60 jours. Protéger de la lumière directe, de la chaleur et de l'humidité jusqu'au moment de l'utiliser.

Gardez hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MD</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en appelant sans frais la ligne d'information et de soutien des services Enliven au 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735). Vous trouverez également des renseignements additionnels sur le site [www.enbrel.ca](http://www.enbrel.ca).

AMGEN CANADA INC. a rédigé ce dépliant pour le compte d'IMMUNEX CORPORATION.

Dernière révision : 19 octobre 2015

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOUMMATEUR**

**Enbrel<sup>MD</sup>**  
étanercept

**Flacon à usage multiple**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation d'ENBREL pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ENBREL. Pour toute question au sujet de ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Raisons d'utiliser ce médicament :**

ENBREL est un médicament destiné au traitement des personnes qui souffrent d'une forme modérée ou grave de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique ou d'un type de maladie appelée « rhumatisme psoriasique ». ENBREL est également destiné aux adultes atteints d'un type d'arthrite appelée « spondylarthrite ankylosante » et aux adultes atteints d'une forme modérée ou grave de psoriasis. La polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires qui s'attaquent aux articulations. Le psoriasis est une maladie inflammatoire de la peau qui provoque la formation de plaques surélevées, épaisses, rouges et squameuses (« lésions cutanées psoriasiques ») qui peuvent apparaître n'importe où sur le corps. Le rhumatisme psoriasique s'observe habituellement chez des patients atteints de psoriasis et touche à la fois les articulations et la peau.

**Effets de ce médicament :**

ENBREL est un type de protéine appelée « antagoniste du facteur de nécrose tumorale » (TNF, *tumor necrosis factor*). Il bloque l'action du TNF-alpha, une substance fabriquée par le système immunitaire. L'organisme des personnes atteintes d'une maladie immunitaire comme la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, ou encore de spondylarthrite ankylosante, contient une quantité excessive de TNF-alpha qui est susceptible de provoquer une inflammation entraînant de la douleur et de l'enflure dans les articulations, ainsi que des plaques cutanées surélevées, épaisses, rouges et squameuses (« lésions cutanées psoriasiques »), qui peuvent apparaître n'importe où sur le corps. ENBREL peut ramener la quantité de TNF contenue dans le corps à la normale et contribuer ainsi à traiter les lésions articulaires et cutanées. Chez les patients atteints d'arthrite inflammatoire, ENBREL peut être efficace pour atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite inflammatoire (comme la douleur, la raideur matinale et la fatigue), contribuer à améliorer la capacité à accomplir des activités quotidiennes simples (comme s'habiller, marcher et emprunter les escaliers), et aider à prévenir la détérioration des os et des articulations. Chez les patients présentant des lésions cutanées psoriasiques, ENBREL peut être efficace pour faire disparaître les lésions et améliorer la qualité de vie (notamment en ce qui a trait aux relations personnelles, au travail, aux activités quotidiennes et à la satisfaction à l'égard du traitement).

**Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Vous ne devez pas utiliser ENBREL si vous avez déjà fait une réaction allergique à ce produit ou à l'un de ses ingrédients. Vous ne devez pas prendre ENBREL lorsqu'une infection s'est propagée dans tout votre organisme (état septique).

**Ingrédient médicamenteux :**

étanercept

**Ingrédients non médicamenteux importants :**

Mannitol, saccharose et trométhamine

**Formes posologiques :**

ENBREL est présenté sous la forme d'une poudre lyophilisée dans un **flacon à usage multiple**. Chaque flacon renferme 25 mg d'étanercept. ENBREL est également présenté sous la forme de **seringues préremplies jetables** en doses de 25 mg<sup>†</sup> (0,51 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,47 mL) et de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL). Enfin, ENBREL est aussi présenté sous la forme d'**auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick<sup>MD</sup>**, en doses de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL).

<sup>†</sup> Les seringues préremplies jetables à 25 mg ne sont pas commercialisées au Canada.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Tous les médicaments entraînent des effets secondaires. Ceux-ci peuvent être graves lorsque les médicaments affaiblissent le système immunitaire, comme le fait ENBREL. Ces effets secondaires graves comprennent :

**Mises en garde et précautions importantes**

- **Infections graves.** Des cas d'infections graves, comme la tuberculose ou des infections d'origine bactérienne, virale ou fongique, se propageant dans tout l'organisme ont été signalés chez des patients traités par ENBREL ou par d'autres antagonistes du TNF, et certains n'y ont pas survécu. Dans de très rares cas, une réactivation du virus de l'hépatite B a été observée chez des patients ayant déjà contracté ce virus. Si vous avez tendance à contracter des infections facilement ou croyez être atteint d'une infection pendant votre traitement par ENBREL, signalez-le immédiatement à votre médecin.
- **Cancers.** On a observé des cas, parfois d'issue fatale, de cancers inhabituels chez les enfants et les adolescents qui avaient amorcé un traitement par un antagoniste du TNF, y compris ENBREL, à un âge inférieur à 18 ans.
- **Maladies du système nerveux central.** De rares cas de troubles du système nerveux ont été observés chez des personnes qui prenaient ENBREL ou un autre antagoniste du TNF, comme la sclérose en plaques, les crises épileptiques et l'inflammation des nerfs oculaires. Les symptômes suivants peuvent être causés par une atteinte du système nerveux : engourdissement ou fourmillements dans tout le corps, altération de la vue, faiblesse dans les bras ou les jambes, et étourdissements.

- **Troubles sanguins.** Chez certains patients, l'organisme ne parvient plus à fabriquer suffisamment de globules sanguins pour combattre les infections ou pour arrêter les saignements. Cela peut entraîner la mort. Si vous contractez une fièvre qui ne disparaît pas ou si vous saignez ou présentez très facilement des ecchymoses, ou encore si vous avez le teint très pâle ou êtes pris d'une faiblesse, appelez immédiatement votre médecin. Il est possible que celui-ci décide d'interrompre votre traitement. Certaines personnes peuvent également présenter des symptômes semblables à ceux du lupus (éruption cutanée située sur le visage et sur les bras, qui empire au soleil), mais peuvent disparaître quand on cesse de prendre ENBREL.
  - **Problèmes cardiaques.** Si vous avez déjà été traité pour une insuffisance cardiaque, vous devez également le signaler à votre médecin. Si tel est le cas, votre médecin décidera peut-être de ne pas vous traiter par ENBREL ou d'exercer une surveillance plus étroite. Les symptômes peuvent comprendre l'essoufflement ou le gonflement des chevilles et des pieds.
  - **Réactions allergiques.** ENBREL a provoqué des réactions allergiques chez certains patients. Si vous présentez des éruptions cutanées graves, un œdème du visage, ou si vous avez de la difficulté à respirer pendant votre traitement par ENBREL, appelez immédiatement votre médecin.
  - **Cancers.** Les patients atteints d'une maladie inflammatoire, incluant la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis, surtout ceux qui subissent de fortes poussées évolutives de ces maladies, risqueraient davantage d'être atteints de lymphomes (un type particulier de cancer). Les enfants et les adultes prenant des antagonistes du TNF, incluant ENBREL, sont exposés à un plus grand risque de lymphome ou d'autres cancers. On ignore toutefois si le traitement par ENBREL peut jouer un rôle dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes.
  - **Troubles associés au foie** (hépatite auto-immune). Les personnes traitées par des antagonistes du TNF, y compris ENBREL, peuvent présenter des troubles associés au foie. Ces troubles peuvent entraîner une insuffisance hépatique et la mort. Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes : grande fatigue, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, manque d'appétit ou vomissements, douleurs sur le côté droit de votre estomac (abdomen). Ces symptômes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par ENBREL, ou même après l'arrêt du traitement.
  - **Psoriasis.** Chez certaines personnes traitées par ENBREL un psoriasis est apparu ou s'est aggravé. Contactez votre médecin si vous présentez des plaques cutanées rouges et squameuses ou une enflure pouvant être remplie de pus. Il pourrait décider d'interrompre le traitement par ENBREL.
  - **Infections graves.** ENBREL peut affaiblir les défenses de votre système immunitaire contre les infections. L'utilisation d'ENBREL peut donc vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver des infections existantes. Certaines personnes contractent des infections graves pendant le traitement par ENBREL, notamment des infections qui se propagent dans tout le corps, par exemple la tuberculose, la légionellose (habituellement une pneumonie bactérienne) et la listériose (qui provient habituellement d'aliments contaminés). D'autres infections causées par des virus, des champignons, des bactéries ou des parasites pourraient se produire. Ces infections ont parfois causé des décès.
- Avant de commencer à prendre ENBREL, vous devez dire à votre médecin si :**
- Vous avez une infection. Cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables graves liés à ENBREL.
  - Vous présentez des symptômes d'infection tels que : fièvre, sueurs ou frissons, toux ou symptômes semblables à ceux de la grippe, essoufflement, sang dans vos sécrétions, perte de poids, douleurs musculaires, zones rouges, chaudes ou douloureuses sur votre peau, plaies sur votre corps, diarrhée ou douleurs à l'estomac, sensation de brûlure lorsque vous urinez ou besoin d'uriner plus souvent que d'habitude et grande fatigue.
  - Vous avez des antécédents d'infection récidivante ou d'une autre affection, comme le diabète, le VIH ou une déficience du système immunitaire, qui pourrait faire augmenter le risque que vous contractiez une infection.
  - Vous avez la tuberculose (TB), ou avez été en contact étroit avec une personne qui a ou qui a eu cette maladie. On devra vérifier si vous êtes atteint de la TB. Votre médecin doit vous faire subir un test de dépistage de la TB avant la mise en route du traitement par ENBREL.
  - Vous êtes né, vous vivez ou vous voyagez dans un pays où il y a un risque de contracter la tuberculose. Consultez votre médecin si vous avez des inquiétudes à ce sujet.
  - Vous résidez ou avez résidé ou voyagé dans une région où le risque de contracter certains types d'infections fongiques (histoplasmosse, coccidioïdomycose, blastomycose) est plus élevé. Ces infections pourraient survenir ou s'aggraver avec la prise d'ENBREL. Si vous ne savez pas si vous avez résidé dans une région où de telles infections sont courantes, demandez à votre médecin.
  - Vous avez ou avez eu l'hépatite B.
  - Vous ressentez ou avez senti un engourdissement ou des fourmillements persistants et une faiblesse musculaire ou présentez une maladie comme la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain et Barré ou des symptômes évocateurs de ce syndrome qui cause une inflammation du système nerveux, soit dans le cerveau et la colonne vertébrale ou les nerfs qui se rendent dans les mains et les pieds.
  - Vous avez fait l'objet d'un diagnostic récent d'insuffisance cardiaque congestive ou suivez un traitement pour cette affection.
  - Vous allez subir une intervention chirurgicale majeure.
  - Vous avez reçu récemment ou allez recevoir un vaccin. La vaccination doit être mise à jour avant d'entreprendre un traitement par ENBREL. Les patients recevant ENBREL ne doivent pas se faire administrer de vaccins vivants.
  - Vous avez pris un médicament appelé Kineret<sup>MD</sup> (anakinra) ou Orencia<sup>MD</sup> (abatacept) ou du cyclophosphamide (voir plus bas INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).



- Vous avez été en contact avec une personne atteinte du virus zona-varicelle (varicelle, zona).

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien chaque fois que vous vous en faites prescrire un nouveau.

Votre médecin doit vous suivre étroitement en vue d'évaluer les signes et symptômes de la TB durant le traitement par ENBREL, même si vous avez obtenu un résultat négatif à l'épreuve de dépistage de la tuberculose. Si vous présentez un symptôme de TB (toux sèche persistante, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), appelez votre médecin.

Si ces renseignements suscitent des inquiétudes ou des questions, consultez votre médecin.

### **Quels sont les effets secondaires courants de ce médicament?**

Lors des études où on a comparé ENBREL à un placebo (produit inactif), les effets secondaires le plus souvent observés chez les patients traités par ENBREL ont été les suivants :

- des réactions au point d'injection. Ces réactions étaient généralement légères et ont pris la forme d'une rougeur, d'une enflure, de démangeaisons ou de bleus. Elles disparaissent habituellement dans les 3 à 5 jours. Si l'endroit où le médicament a été injecté est douloureux, rouge ou enflé et si ces symptômes ne disparaissent pas ou s'aggravent, consultez votre médecin.
- des infections des voies respiratoires supérieures (sinusite);
- des maux de tête.

### **Dans combien de temps vais-je ressentir les effets d'ENBREL?**

On peut voir une amélioration dès la première semaine de traitement chez les adultes et dans les deux premières semaines chez les enfants. Au cours des études cliniques, le médicament a généralement exercé son plein effet dans les trois premiers mois de traitement aussi bien chez les adultes que chez les enfants, et cet effet s'est maintenu avec la poursuite du traitement.

Lors des études cliniques portant sur le rhumatisme psoriasique, une atténuation des symptômes articulaires a été constatée dans le premier mois de traitement par ENBREL chez le quart des patients, dans les trois premiers mois de traitement chez la moitié des patients et dans les neuf premiers mois de traitement chez les trois quarts des patients.

Au cours de ces études, environ 2 % des patients traités par ENBREL ont interrompu leur traitement par ENBREL en raison des effets secondaires et jusqu'à 5 % des patients traités par ENBREL ont interrompu leur traitement par ENBREL en raison d'une absence d'amélioration.

### **Puis-je prendre ENBREL si je suis enceinte ou si j'allaite?**

ENBREL n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ni chez les mères qui allaitent. Par conséquent, on ignore quels peuvent être ses effets chez les femmes enceintes et chez les nourrissons allaités.

Si vous êtes enceinte, si vous le devenez ou si vous envisagez de le devenir pendant votre traitement par ENBREL, informez-en

votre médecin. Si vous avez pris ENBREL pendant votre grossesse, parlez à votre médecin avant de faire vacciner votre nourrisson avec un vaccin vivant.

ENBREL peut se retrouver dans le lait maternel. Vous et votre médecin devrez décider si vous allez prendre ENBREL ou allaiter. Vous ne devez pas faire les deux.

Si ces renseignements suscitent des inquiétudes ou des questions, consultez votre médecin.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Avant de commencer à prendre ENBREL, il est important que vous indiquiez à votre médecin si vous prenez des médicaments contre d'autres affections (par exemple, médicament contre l'hypertension). Vous devez également l'informer de tout médicament en vente libre, produit à base de plantes et supplément vitaminique ou minéral que vous prenez.

Si vous êtes atteint de diabète et que vous prenez des médicaments pour maîtriser votre diabète, votre médecin peut juger que vous avez besoin de moins de médicaments antidiabétiques pendant que vous prenez ENBREL.

### **Puis-je utiliser ENBREL si je prends déjà d'autres médicaments pour traiter ma polyarthrite rhumatoïde, mon arthrite juvénile idiopathique, mon rhumatisme psoriasique, ma spondylarthrite ankylosante ou une autre maladie?**

Chez les adultes, ENBREL peut être associé au méthotrexate. Toutefois, on sait peu de choses sur les interactions que peut avoir ENBREL avec le méthotrexate et les autres médicaments chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

Il est déconseillé d'utiliser ENBREL avec Kineret<sup>MD</sup> (anakinra), car cette association peut vous rendre plus vulnérable aux infections graves.

Il est déconseillé d'utiliser ENBREL avec Orencia<sup>MD</sup> (abatacept), car cette association peut accroître le risque d'effets secondaires graves.

La prise d'ENBREL avec du cyclophosphamide (utilisé dans le traitement du cancer ou d'autres maladies immunitaires) n'est pas recommandée. Votre risque de survenue de certains cancers pourrait augmenter si vous prenez ENBREL en association avec le cyclophosphamide.

## **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

ENBREL doit être injecté sous la peau.

Vous pouvez continuer de prendre d'autres médicaments pour traiter votre état pendant votre traitement par ENBREL, comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des stéroïdes sous ordonnance, selon les recommandations de votre médecin.

Que vous souffriez de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante, la posologie d'ENBREL recommandée chez les adultes est de 50 mg par semaine (deux injections de 25 mg). Votre médecin vous dira si ces deux injections doivent être faites le même jour, une fois par semaine, ou deux fois par semaine, à trois ou quatre jours d'écart.

Si vous souffrez de psoriasis, la dose d'attaque d'ENBREL recommandée chez les adultes est de 50 mg deux fois par semaine

(à trois ou quatre jours d'écart) pendant trois mois. Une fois ce délai passé, votre médecin vous recommandera de réduire votre dose à 50 mg une fois par semaine.

La dose d'ENBREL qui convient aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique est déterminée en fonction de leur poids corporel. Le médecin de votre enfant vous indiquera quelle est cette dose et vous dira si elle doit lui être donnée en une ou deux injections. Il vous dira également si les injections doivent lui être administrées le même jour de la semaine, ou à trois ou quatre jours d'écart.

N'essayez pas d'injecter vous-même une dose d'ENBREL avant qu'on vous ait appris comment le faire. Vous pouvez appeler votre médecin ou le service d'information gratuit en composant le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) si vous avez des questions à poser sur ENBREL ou sur la façon de l'injecter, que ce soit à vous-même ou à votre enfant. Un membre de votre entourage peut également vous aider à vous administrer vos injections. Veillez à prendre ce médicament conformément aux directives de votre médecin et à ne sauter aucune dose.

### Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'ENBREL :

Veillez suivre les instructions ci-dessous pour préparer et administrer une dose d'ENBREL.

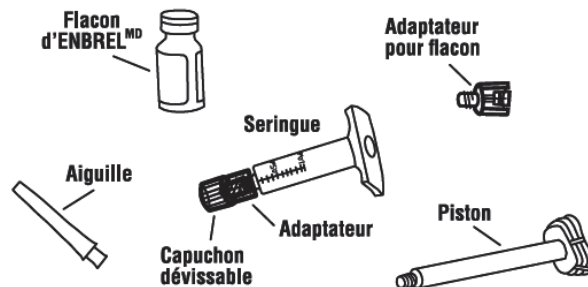
#### ÉTAPE 1 : Préparation du matériel

1. Choisissez une surface de travail propre, bien éclairée et plane, comme une table.
2. Sortez la barquette d'ENBREL du réfrigérateur (2 °C à 8 °C) et déposez-la sur votre surface de travail.  
Vous pouvez également conserver les barquettes non utilisées à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C pendant au plus 60 jours. **Ne les congélez PAS.** Si vous avez la moindre question au sujet de la conservation de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
3. Lavez-vous bien les mains à l'eau tiède et au savon.
4. Enlevez la pellicule protectrice en papier de la barquette et retirez le contenu de cette dernière.



5. La barquette doit contenir les articles illustrés ci-dessous. Si l'un de ces articles, peu importe lequel, manque ou est endommagé, **n'utilisez PAS** ce nécessaire d'administration. Consultez votre pharmacien ou appelez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735). N'utilisez que les articles qui vous sont fournis. La seringue de diluant préremplie est spécialement conçue pour la préparation et l'administration d'ENBREL. **AUCUNE** autre seringue ne doit être employée.

- Une seringue munie d'un capuchon dévissable et contenant 1 mL de diluant liquide.
- Un piston
- Un flacon d'ENBREL
- Une aiguille de calibre 27 pourvue d'une gaine en plastique rigide
- Un adaptateur pour flacon



Des tampons imbibés d'alcool seront également nécessaires pour effectuer les injections et devront être obtenus ou achetés séparément.

6. Vérifiez les dates de péremption (Exp.) figurant sur les étiquettes du flacon d'ENBREL et de la seringue de diluant préremplie. Ces dates doivent correspondre au mois et à l'année en cours ou leur être postérieures. **N'utilisez PAS** le flacon d'ENBREL ou la seringue de diluant liquide si la date est échue ou si la barquette non utilisée a été conservée à la température ambiante pendant plus de 60 jours (selon la première éventualité). Communiquez avec votre pharmacien ou composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) pour obtenir de l'aide.
7. En tenant la seringue munie d'un capuchon dévissable pointée vers le bas, vérifiez le volume de diluant qu'elle contient. Guidez-vous sur les marques apparaissant sur la seringue pour vous assurer qu'elle contient bien 1 mL de liquide au minimum. **N'utilisez PAS** la seringue de diluant si **le niveau de liquide est sous la marque de 1 mL ou si la seringue semble fendue ou endommagée.** Composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) pour obtenir de l'aide.
8. **N'utilisez PAS** la seringue si le capuchon dévissable est manquant ou s'il n'est pas fixé solidement. Composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

#### ÉTAPE 2 : Préparation de la solution d'ENBREL

Il existe deux méthodes de préparation de la solution d'ENBREL : l'une pour une administration unique (méthode utilisant l'adaptateur pour flacon), l'autre pour une administration multiple chez les enfants (méthode à main libre). Pour certains enfants, un flacon de solution d'ENBREL peut servir à administrer plus d'une dose. En de tels cas, c'est la méthode à main libre qu'on privilégiera. **N'utilisez pas la méthode de l'adaptateur pour flacon si vous devez prélever plusieurs doses d'ENBREL à partir d'un même flacon.** Consultez votre médecin pour savoir quelle méthode vous devez utiliser pour préparer les doses d'ENBREL à injecter.

- **Méthode utilisant l'adaptateur pour flacon :** Il s'agit de la méthode à privilégier dans le cas des adultes et des enfants pour lesquels il faut utiliser tout le contenu d'un flacon d'ENBREL. L'adaptateur pour flacon sert à mélanger la poudre et le liquide et à prélever la solution d'ENBREL ainsi obtenue. Il convient de fixer une aiguille de calibre 27 sur la seringue pour injecter la dose. **N'utilisez pas cette méthode dans le cas des enfants pour lesquels on prélèvera plusieurs doses d'ENBREL à partir d'un même flacon.** Le mode d'emploi de l'adaptateur pour flacon est décrit à l'ÉTAPE 2A.
- **Méthode à main libre :** Pour certains enfants, un seul flacon de solution d'ENBREL peut servir à administrer plusieurs doses. En de tels cas, c'est la méthode qu'on privilégiera. Elle exige une aiguille de calibre 25 pour effectuer le mélange de la poudre et du liquide, puis une de calibre 27 pour injecter la dose.

Vous trouverez la marche à suivre pour préparer des doses additionnelles à partir d'un flacon entamé à l'ÉTAPE 2B. Pour chaque dose supplémentaire, vous aurez besoin de deux nouvelles aiguilles (une aiguille de calibre 25 pour prélever la solution, et une de calibre 27 pour l'injecter), ainsi que d'une nouvelle seringue vide (1 mL). **N'UTILISEZ JAMAIS UNE SERINGUE OU UNE AIGUILLE PLUS D'UNE FOIS.**

Si vous comptez utiliser votre flacon d'ENBREL pour plus d'une dose, vous devriez indiquer la date sur le flacon d'ENBREL immédiatement après avoir mélangé la poudre d'ENBREL et le liquide. Pour ce faire, inscrivez cette date vis-à-vis de la mention « Date de mélange : » de l'autocollant fourni et apposez celui-ci sur le flacon. Après avoir prélevé la dose nécessaire, mettez le flacon d'ENBREL (dans sa barquette) au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C, le plus tôt possible, toujours dans les 4 heures suivant le mélange.

Une fois reconstituée, la solution d'ENBREL se conserve pendant 14 jours au maximum si elle est laissée dans son flacon d'origine à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Elle ne doit toutefois pas être laissée à la température ambiante pendant plus de 12 heures en tout durant cette période, ce qui comprend le temps de préparation et d'administration des injections. Toute solution non utilisée dans les 14 jours doit être jetée.

### LA STABILITÉ ET LA STÉRILITÉ DE LA SOLUTION RECONSTITUÉE D'ENBREL NE PEUVENT ÊTRE GARANTIES AU-DELÀ DE 14 JOURS.

#### ÉTAPE 2A : Méthode de l'adaptateur pour flacon – Pour usage unique seulement

Pour utiliser la méthode de l'adaptateur pour flacon, suivez les étapes ci-dessous :

1. Ôtez le couvercle en plastique rose du flacon d'ENBREL. **Ne retirez PAS** le bouchon gris, ni l'anneau en métal argenté qui entoure le goulot du flacon d'ENBREL.



2. Déposez votre flacon d'ENBREL sur une surface de travail plane ou tournez la barquette à l'envers et mettez le flacon d'ENBREL dans le cercle marqué d'un « V ». Utilisez un tampon imbibé d'alcool pour nettoyer le bouchon gris du flacon d'ENBREL. **Ne touchez PAS** le bouchon avec les mains.
3. Ouvrez partiellement l'emballage qui contient l'aiguille de calibre 27 en séparant les languettes de papier et mettez-le de côté. Ouvrez l'emballage de l'adaptateur pour flacon de la même façon. **ÉVITEZ** de toucher l'extrémité de l'adaptateur pour flacon qui sera insérée dans le flacon, ou le perforateur qui se trouve à l'intérieur de l'adaptateur.

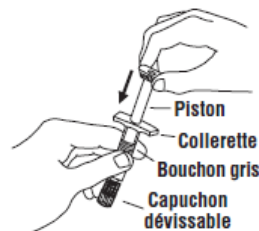
Aiguille de calibre 27



Adaptateur pour flacon



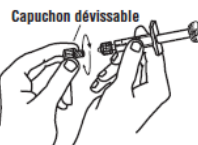
4. Glissez le piston dans la seringue et raccordez-le au bouchon gris qui se trouve à l'intérieur de la seringue en lui faisant faire trois tours dans le sens des aiguilles d'une montre ou jusqu'à ce que vous sentiez une légère résistance.



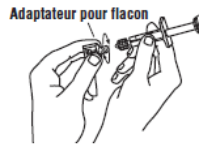
Piston  
Collerette  
Bouchon gris  
Capuchon dévissable



5. Ôtez le capuchon dévissable de la seringue de diluant préremplie en le dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. **ÉVITEZ** de heurter ou de toucher le piston afin de prévenir toute fuite de liquide. Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au moment où vous enlèverez le capuchon dévissable, ce qui est normal. Une fois le capuchon dévissable enlevé, fixez l'adaptateur sur la seringue en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que vous sentiez une légère résistance. **Ne la vissez PAS** trop serré.



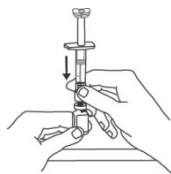
Capuchon dévissable



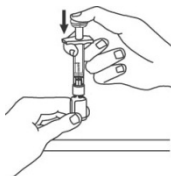
Adaptateur pour flacon

6. Tenez votre flacon d'ENBREL debout sur votre surface de travail. Saisissez la seringue en la tenant par l'adaptateur pour flacon, puis enfoncez ce dernier dans le bouchon gris du flacon d'ENBREL jusqu'à ce qu'il soit bien raccordé. **ÉVITEZ** de heurter ou de toucher le piston afin de prévenir toute fuite de liquide. Appuyez sur l'adaptateur pour flacon jusqu'à ce qu'il soit bien raccordé au flacon d'ENBREL. Le perforateur en plastique se trouvant à l'intérieur de

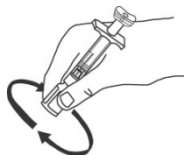
l'adaptateur pour flacon doit percer le bouchon gris.  
L'adaptateur doit s'ajuster fermement.



7. Tenez votre flacon d'ENBREL debout sur votre surface de travail, puis poussez sur le piston jusqu'à ce que tout le liquide soit transvasé dans le flacon d'ENBREL. Il se peut que vous aperceviez de la mousse (des bulles) dans le flacon, ce qui est normal.



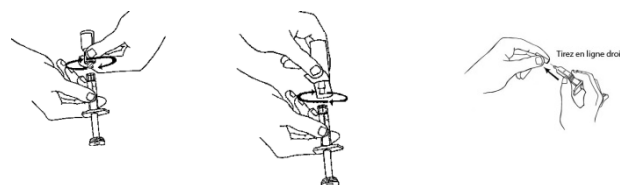
8. Faites tourner le flacon d'ENBREL doucement en le tenant entre vos doigts pour dissoudre la poudre (voir illustration). Si vous avez utilisé la barquette pour tenir le flacon d'ENBREL, retirez-le de la barquette (sans détacher l'adaptateur, ni la seringue) et faites-le tourner doucement pour dissoudre la poudre. **N'AGITEZ PAS LE FLACON.** Attendez que la poudre soit complètement dissoute (ce qui prend habituellement moins de 10 minutes). La solution doit être limpide et incolore. Une fois la poudre complètement dissoute, il se peut qu'il reste de la mousse (des bulles). Cela est normal. **N'injectez PAS la solution si elle est trouble, a changé de couleur ou si elle contient des particules colorées ou de grande taille.** Si la poudre du flacon d'ENBREL n'est pas complètement dissoute, ou si vous constatez la présence de particules au bout de 10 minutes, appelez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) pour savoir ce que vous devriez faire. **NE PRÉLEVEZ PAS LA SOLUTION D'ENBREL DANS LA SERINGUE TANT QUE VOUS NE SEREZ PAS PRÊT À L'INJECTER.**



9. Tournez le flacon d'ENBREL à l'envers. Poussez sur le piston jusqu'au bout afin d'expulser tout l'air contenu dans la seringue. En tenant la seringue à la hauteur des yeux, tirez lentement le piston afin d'aspirer toute la solution (1 mL), sauf indication contraire de votre médecin. Faites attention : ne faites pas sortir le piston de la seringue. Il est possible qu'il reste un peu de mousse blanche dans le flacon d'ENBREL, ce qui est normal.



10. Vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. S'il y en a, tapotez délicatement la seringue pour les faire remonter à la surface tout près de l'aiguille. Poussez ensuite lentement sur le piston pour les expulser. Si un peu de solution retourne accidentellement dans le flacon, tirez lentement le piston pour aspirer de nouveau le volume prescrit de solution dans la seringue.
11. Dévissez la seringue pour la dégager de l'adaptateur pour flacon. **ÉVITEZ** de heurter ou de toucher le piston afin de prévenir toute fuite de liquide. Déposez le flacon d'ENBREL toujours muni de l'adaptateur sur votre surface de travail. Prenez l'emballage en papier partiellement ouvert qui contient l'aiguille de calibre 27 pourvue d'une gaine et, sans rien enlever, vissez l'aiguille sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit parfaitement ajustée. Retirez l'emballage en papier qui recouvre la gaine de l'aiguille. Ensuite, tirez sur la gaine en ligne droite pour l'enlever. **NE touchez PAS** à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit. Tout est maintenant prêt pour l'injection d'ENBREL.



## PASSEZ À L'ÉTAPE 4, CHOIX ET PRÉPARATION DU POINT D'INJECTION.

### ÉTAPE 2B : Méthode à main libre – à utiliser pour les enfants

Si vous préparez une dose à partir d'un flacon d'ENBREL déjà entamé, passez à l'ÉTAPE 3 : Préparation d'une dose à partir d'un flacon d'ENBREL à usage multiple entamé.

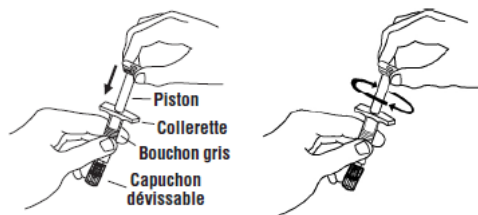
1. Ôtez le couvercle en plastique rose du flacon d'ENBREL. **Ne retirez PAS** le bouchon gris, ni l'anneau en métal argenté qui entoure le goulot du flacon. Inscrivez la date de reconstitution de la solution sur l'autocollant fourni, vis-à-vis de la mention « Date de mélange : » et apposez-le sur le flacon d'ENBREL.



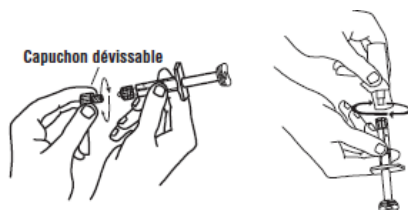
2. Utilisez un nouveau tampon imbibé d'alcool pour nettoyer le bouchon gris du flacon d'ENBREL. Déposez ensuite le flacon d'ENBREL debout sur une surface de travail plane. **Ne touchez PAS** le bouchon avec les mains.
3. Ouvrez partiellement l'emballage qui contient l'aiguille de calibre 25 en séparant les languettes de papier et mettez-le de

côté. Cette aiguille servira à mélanger le liquide à la poudre et à prélever ENBREL du flacon.

- Introduisez le piston dans la seringue, par l'extrémité munie d'une collerette, puis enfoncez-le en lui faisant faire trois tours dans le sens des aiguilles d'une montre ou jusqu'à ce que vous sentiez qu'il est raccordé au bouchon gris se trouvant à l'intérieur.



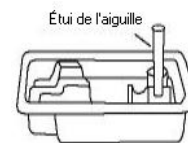
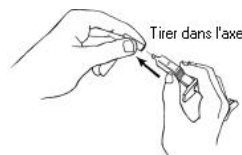
- Ôtez le capuchon dévissable de la seringue de diluant préremplie en le dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. **ÉVITEZ** de heurter ou de toucher le piston afin de prévenir toute fuite de liquide. Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au moment où vous enlèverez le capuchon dévissable, ce qui est normal. Prenez l'emballage en papier partiellement ouvert qui contient l'aiguille recouverte de sa gaine et, sans rien enlever, vissez l'aiguille sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit parfaitement ajustée. Déposez la seringue sur votre surface de travail.



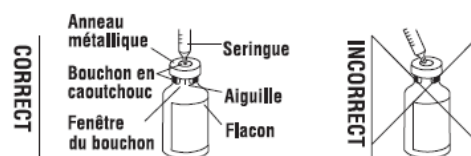
- Préparez l'aiguille de calibre 27 en ouvrant partiellement l'emballage (en séparant les languettes de papier) et mettez-la de côté pour le moment. Cette aiguille servira à injecter ENBREL une fois que la poudre aura été mélangée au liquide.



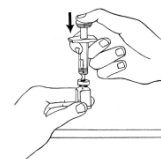
- D'une main, saisissez le corps de la seringue, et de l'autre ôtez l'emballage en papier protégeant l'aiguille de calibre 25. Tirez en ligne droite sur la gaine en plastique rigide pour l'enlever. Pour éviter d'endommager l'aiguille, **ne** tournez **PAS** et **ne** pliez **PAS** la gaine de l'aiguille pour l'enlever. **Ne** touchez **PAS** à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit. **ÉVITEZ** également de heurter ou de toucher le piston, afin de prévenir toute fuite de liquide. Placez la gaine de l'aiguille en plastique rigide (côté ouvert vers le haut) dans l'espace rond marqué d'un « N » de la barquette d'ENBREL.



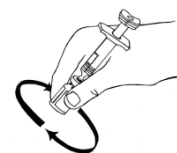
- Posez le flacon d'ENBREL debout sur votre surface de travail. En tenant la seringue avec son aiguille pointée vers le haut, tirez doucement sur le piston afin d'aspirer un peu d'air dans la seringue. Enfoncez ensuite l'aiguille tout droit dans l'anneau central du bouchon gris (voir illustrations). Si l'aiguille est bien droite, vous devriez sentir une légère résistance, puis un petit coup au moment où elle transperce le centre du bouchon. Assurez-vous que vous voyez bien la pointe de l'aiguille dans la fenêtre du bouchon. Si l'aiguille n'est pas correctement alignée au centre du bouchon, vous continuerez à ressentir une résistance à mesure qu'elle traverse le bouchon, sans petit coup. Si l'aiguille est introduite de biais dans le bouchon, elle risque de courber, de casser ou d'empêcher l'ajout de diluant dans le flacon d'ENBREL.



- Poussez **TRÈS LENTEMENT** sur le piston, jusqu'à ce que tout le liquide de la seringue soit transvasé dans le flacon d'ENBREL. Si vous allez trop vite, il pourrait se former de la mousse (bulles) dans le flacon.



- Laissez la seringue en place. Faites tourner doucement le flacon d'ENBREL en le tenant entre les doigts pour dissoudre la poudre (voir illustration ci-dessous). **NE L'AGITEZ PAS.** Attendez que la poudre soit complètement dissoute (ce qui prend habituellement moins de 10 minutes). La solution doit être limpide et incolore. Une fois la poudre complètement dissoute, il se peut qu'il reste de la mousse (des bulles), ce qui est normal. **N'injectez PAS la solution si elle est trouble, a changé de couleur ou si elle contient des particules colorées ou de grande taille.**



Si la poudre du flacon d'ENBREL n'est pas complètement dissoute, ou si vous constatez la présence de particules au bout de 10 minutes, appelez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) pour savoir ce que vous devriez faire.

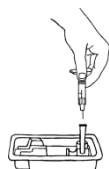
11. Tournez le flacon à l'envers en laissant l'aiguille comme elle est. Poussez sur le piston jusqu'au bout afin d'expulser tout l'air contenu dans la seringue. En tenant la seringue à la hauteur des yeux, tirez lentement le piston jusqu'à la marque indiquée sur le côté de la seringue qui correspond à la dose appropriée. Ne prélevez que le volume de solution prescrit par votre médecin ou par celui de votre enfant. À mesure que le niveau de solution baissera dans le flacon, vous devrez peut-être retirer un peu l'aiguille pour en maintenir l'extrémité immergée dans la solution. Faites attention : ne faites pas sortir le piston de la seringue. Il est possible qu'il reste un peu de mousse blanche dans le flacon, ce qui est normal.



12. L'aiguille étant toujours dans le flacon, vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. S'il y en a, tapotez celle-ci délicatement pour les faire remonter à la surface, tout près de l'aiguille (voir l'illustration ci-dessous). Poussez lentement sur le piston pour expulser les bulles d'air. Si un peu de solution retourne accidentellement dans le flacon, tirez lentement le piston pour aspirer de nouveau le volume prescrit de solution dans la seringue.

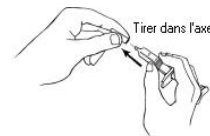


13. Retirez la seringue et l'aiguille du flacon d'ENBREL. Encore là, **ne touchez PAS** à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit. Remettez l'aiguille de calibre 25 dans la gaine en plastique rigide que vous aviez placée dans la barquette d'ENBREL et poussez sur la seringue jusqu'à ce que l'aiguille soit bien en place. Cela fait, dévissez-la de la seringue et jetez-la dans votre contenant pour objets pointus et tranchants.



14. Prenez l'emballage en papier partiellement ouvert qui contient l'aiguille de calibre 27 recouverte de sa gaine et, sans rien enlever, vissez l'aiguille à la seringue jusqu'à ce qu'elle soit parfaitement ajustée. Retirez l'emballage en papier de la gaine de l'aiguille. **N'enlevez PAS** la gaine de l'aiguille de la seringue avant d'être prêt à injecter le médicament. Tirez en ligne droite sur la gaine en plastique rigide de l'aiguille pour l'enlever. Pour éviter d'endommager l'aiguille, **ne tournez PAS** et **ne pliez PAS** la gaine de l'aiguille pour l'enlever, et **n'essayez PAS** de replacer la gaine sur la seringue. Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au bout de l'aiguille au moment où vous enlèverez la

gaine, ce qui est normal. **Ne touchez PAS** à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit. Tout est maintenant prêt pour l'injection d'ENBREL.



### PASSEZ À L'ÉTAPE 4, CHOIX ET PRÉPARATION DU POINT D'INJECTION.

#### ÉTAPE 3 : À utiliser pour les enfants – Préparation d'une dose à partir d'un flacon d'ENBREL à usage multiple entamé

Pour certains enfants, un flacon de solution d'ENBREL peut servir à administrer plus d'une dose. Votre médecin vous dira si c'est le cas de votre enfant. Il ne faut jamais mélanger le contenu de deux flacons de solution d'ENBREL ni transvaser le contenu de l'un dans l'autre.

Si vous préparez une dose à partir d'un flacon déjà entamé, suivez les instructions données ci-dessous. **N'utilisez JAMAIS** une deuxième fois les aiguilles et les seringues fournies avec ENBREL.

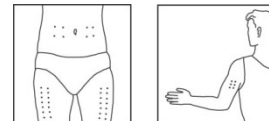
1. Choisissez une surface de travail propre, bien éclairée et plane, comme une table.
2. Votre médecin vous dira quels types de seringues et d'aiguilles vous devrez utiliser (seringue de 1 mL à embout Luer-Lock<sup>MD</sup> et aiguilles de calibres 25 et 27). Vous trouverez des tampons imbibés d'alcool dans une pharmacie. Déposez une seringue stérile neuve et vide, une aiguille de calibre 25 (pour prélever ENBREL), une aiguille de calibre 27 (pour injecter ENBREL) et deux tampons imbibés d'alcool sur votre surface de travail.
3. Sortez du réfrigérateur la barquette contenant le flacon de solution d'ENBREL et déposez-la sur votre surface de travail. Afin de rendre l'injection plus confortable, attendez que la solution d'ENBREL atteigne la température ambiante, ce qui devrait prendre environ de 15 à 30 minutes.
4. Vérifiez la date de reconstitution que vous avez inscrite sur l'autocollant apposé sur le flacon d'ENBREL et assurez-vous qu'elle remonte à moins de 14 jours. **N'injectez PAS** la solution si elle est trouble, a changé de couleur ou si elle contient des particules colorées ou de grande taille. **Jetez le flacon si plus de 14 jours se sont écoulés depuis la date de la reconstitution de la solution d'ENBREL.**
5. Lavez-vous bien les mains à l'eau tiède et au savon.
6. Utilisez un tampon imbibé d'alcool pour nettoyer le bouchon gris du flacon d'ENBREL. **Ne touchez PAS** le bouchon avec les mains.
7. Si la seringue et l'aiguille de calibre 25 ne sont pas préassemblées, procédez vous-même à l'assemblage en suivant les instructions de votre médecin.
8. Ouvrez partiellement l'emballage contenant l'aiguille de calibre 27 en séparant les languettes de papier, puis mettez-le de côté. Cette aiguille servira à injecter la dose d'ENBREL.

9. D'une main, tenez le corps de la seringue et de l'autre, tirez en ligne droite sur la gaine en plastique rigide. Pour éviter d'endommager l'aiguille, **ne** tournez **PAS** et **ne** pliez **PAS** la gaine de l'aiguille pour l'enlever. **Ne** touchez **PAS** à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit. Placez la gaine de l'aiguille le côté ouvert vers le haut, dans l'espace rond marqué d'un « N » dans la barquette d'ENBREL.
10. Placez le flacon d'ENBREL debout sur votre surface de travail. En tenant la seringue avec l'aiguille pointée vers le haut, tirez doucement sur le piston afin d'aspirer un peu d'air dans la seringue. Enfoncez ensuite l'aiguille tout droit dans l'anneau central du bouchon gris. Si l'aiguille est bien droite, vous devriez sentir une légère résistance, puis un petit coup au moment où elle transperce le centre du bouchon. Assurez-vous que vous voyez bien la pointe de l'aiguille dans la fenêtre du bouchon. Si l'aiguille n'est pas exactement alignée au centre du bouchon, vous continuerez à ressentir une résistance à mesure qu'elle traverse le bouchon, sans petit coup. Si l'aiguille est introduite de biais dans le bouchon, elle risque de courber, de briser ou d'empêcher de prélever correctement la solution d'ENBREL du flacon.
11. Tournez le flacon à l'envers en laissant l'aiguille en place. En tenant la seringue à la hauteur des yeux, tirez lentement sur le piston jusqu'à la marque indiquée sur le corps de la seringue qui correspond à la dose prescrite à votre enfant. À mesure que le niveau de solution baissera dans le flacon, vous devrez peut-être retirer un peu l'aiguille pour maintenir son extrémité immergée dans la solution.
12. L'aiguille étant toujours dans le flacon, vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. S'il y en a, tapotez délicatement la seringue pour les faire remonter à la surface, tout près de l'aiguille. Poussez lentement sur le piston pour expulser les bulles d'air. Si un peu de solution retourne accidentellement dans le flacon, tirez lentement le piston pour aspirer de nouveau le volume prescrit de solution dans la seringue.
13. Retirez la seringue et l'aiguille du flacon d'ENBREL. Encore là, **ne** touchez **PAS** à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit. **ÉVITEZ** de heurter ou de toucher le piston afin de prévenir toute fuite de liquide. Remettez l'aiguille de calibre 25 dans la gaine en plastique rigide que vous aviez placée dans la barquette d'ENBREL et poussez sur la seringue jusqu'à ce que l'aiguille soit bien en place. Cela fait, dévissez-la de la seringue et jetez-la dans votre contenant pour objets pointus et tranchants.
14. Prenez l'emballage en papier partiellement ouvert qui contient l'aiguille de calibre 27 recouverte de sa gaine et, sans rien enlever, vissez l'aiguille sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit parfaitement ajustée. Retirez l'emballage en papier de la gaine de l'aiguille. **N'**enlevez **PAS** la gaine de l'aiguille de la seringue avant d'être prêt à injecter le médicament. Tirez en ligne droite sur la gaine en plastique rigide de l'aiguille pour l'enlever. Pour éviter d'endommager l'aiguille, **ne** tournez **PAS** et **ne** pliez **PAS** la gaine de l'aiguille pour l'enlever, et **n'**essayez **PAS** de replacer la gaine sur la seringue. Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au bout de l'aiguille au moment où vous enlevez la gaine, ce qui est normal. **Ne** touchez **PAS** à l'aiguille et ne la

laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit. Tout est maintenant prêt pour l'injection d'ENBREL.

#### ÉTAPE 4 : Choix et préparation d'un point d'injection

1. Choisissez un point d'injection. Les trois endroits recommandés sont les suivants : (1) au milieu du devant des cuisses; (2) l'abdomen, à l'exception d'un périmètre de 5 cm (2 po) autour du nombril; et (3) la partie externe du haut des bras.



2. Changez d'endroit à chaque injection. Assurez-vous que l'endroit que vous choisissez est situé à 2,5 cm (1 pouce) au moins des points d'injection précédents. **N'**injectez **PAS** ENBREL là où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'un bleu. Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures.
3. Pour préparer la peau à recevoir l'injection, frottez-la avec un nouveau tampon imbibé d'alcool. **N'y** touchez **PLUS** jusqu'à ce que vous injectiez le médicament.

#### ÉTAPE 5 : Injection de la solution d'ENBREL

1. D'une main, pincez délicatement la zone de peau nettoyée et tenez-la fermement. De l'autre, tenez la seringue à un angle d'environ 45° par rapport à la peau.



2. Enfoncez l'aiguille dans la peau d'un coup sec, comme si vous lanciez une fléchette.
3. Relâchez la peau de l'autre main.
4. De votre main libre, enfoncez lentement le piston pour injecter ENBREL.



5. Une fois la seringue vide, retirez l'aiguille de la peau toujours à un angle de 45°.
6. Un léger saignement peut se produire. Au besoin, comprimez le point d'injection pendant 10 secondes avec un tampon d'ouate ou de gaze. **Ne** frictionnez **PAS** la peau à cet endroit. Au besoin, appliquez-y un pansement.
7. S'il reste assez de solution dans le flacon d'ENBREL pour une autre dose, inscrivez la date de reconstitution de la solution sur l'autocollant fourni, vis-à-vis de la mention « Date de mélange : » et apposez-le sur le flacon d'ENBREL. Réfrigérez le flacon de solution reconstituée d'ENBREL.

(dans la barquette) après l'emploi. Pour préparer une dose additionnelle à partir d'un flacon d'ENBREL entamé, suivez les directives décrites à l'ÉTAPE 3. S'il ne reste pas assez de solution dans le flacon d'ENBREL pour une autre dose, jetez-le.

**ÉTAPE 6 : Mise au rebut du matériel**

1. La seringue, l'aiguille et l'adaptateur pour flacon ne doivent **JAMAIS** être réutilisés. **NE** remettez **JAMAIS** en place la gaine d'une aiguille. On fournit aux personnes chargées des soins aux enfants des instructions quant à la manière sécuritaire de remplacer l'aiguille de calibre 25, utilisée pour préparer et prélever la solution, par celle de calibre 27 servant à injecter le médicament.
2. Jetez immédiatement les aiguilles et les seringues usagées dans un contenant pour objets pointus et tranchants. Jetez la seringue telle quelle, **SANS** retirer le piston. Vous pouvez utiliser un contenant expressément conçu pour recevoir les seringues et aiguilles usagées. **Ne** recyclez **PAS** ce contenant.
3. Gardez le contenant hors de la portée des enfants. Quand il sera plein aux deux tiers environ, défaites-vous-en conformément aux instructions de votre médecin, infirmière ou pharmacien, ou de celui ou celle de votre enfant. Respectez les lois provinciales ou les règlements municipaux régissant la mise au rebut des aiguilles et des seringues.
4. Jetez à la poubelle les flacons d'ENBREL, les adaptateurs pour flacon et les tampons usagés, à moins que votre médecin, infirmière ou pharmacien, ou celui ou celle de votre enfant vous ait donné d'autres instructions. La barquette et son couvercle peuvent être recyclés.

Pour toute question au sujet d'ENBREL, adressez-vous à un médecin, à une infirmière ou à un pharmacien connaissant bien ce produit. Vous pouvez également appeler notre service d'information en composant, sans frais, le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

**Que dois-je faire si je prends une trop grande quantité d'ENBREL?**

Appelez votre médecin si, par mégarde, vous vous êtes administré des injections trop rapprochées.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Que dois-je faire si j'oublie de prendre une dose d'ENBREL?**

Si vous oubliez de prendre une dose d'ENBREL, communiquez avec votre médecin pour savoir à quel moment vous devriez vous administrer votre prochaine dose. Vous pouvez également appeler notre service d'information en composant, sans frais, le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

**Renseignements généraux sur ENBREL**

Certains médicaments sont parfois prescrits pour des raisons qui ne figurent pas dans le feuillet de renseignements pour le consommateur. **Ne** prenez **PAS** ENBREL dans le but de traiter une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Même si une

personne est atteinte de la même maladie que vous, **ne** lui donnez **PAS** ENBREL.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme tous les médicaments, ENBREL peut provoquer des effets indésirables. La plupart d'entre eux sont faibles à modérés, mais certains peuvent être graves et exiger un traitement.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Très fréquent	Réactions aux points d'injection		√	
Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures (sinusites)		√	
	Maux de tête	√		
Peu fréquent	Infections graves		√	√
	Tuberculose		√	
	Troubles nerveux		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inhabituel après avoir pris ENBREL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

La barquette d'ENBREL contenant la poudre stérile doit être conservée au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C. **Ne PAS congeler ENBREL.** Une fois réfrigérée, la poudre stérile d'ENBREL non utilisée reste stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur le flacon.

Le flacon de poudre stérile d'ENBREL non utilisé peut être conservé à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé dans les 60 jours. Protéger de la lumière directe, de la chaleur et de l'humidité jusqu'au moment de l'utiliser.

La solution reconstituée d'ENBREL préparée avec l'eau bactériostatique pour préparations injectables, USP, (contenant 0,9 % d'alcool benzylique) qui est fournie doit être conservée dans le flacon d'origine pendant une période n'excédant pas 14 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Elle ne doit toutefois pas être laissée à la température ambiante pendant plus de 12 heures en tout durant cette période, ce qui comprend le temps de préparation et d'administration des injections. La



stabilité et la stérilité du produit ne peuvent être garanties au-delà de 14 jours. Toute solution non utilisée dans les 14 jours doit être jetée.

Gardez hors de la portée des enfants.

### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MD</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** *Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en appelant sans frais la ligne d'information et de soutien des services Enliven au 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735). Vous trouverez également des renseignements additionnels sur le site [www.enbrel.ca](http://www.enbrel.ca).

AMGEN CANADA INC. a rédigé ce dépliant pour le compte d'IMMUNEX CORPORATION.

Dernière révision : 19 octobre 2015