

【核准日期】2011年04月11日

【修改日期】2011年08月22日 2019年07月05日 2020年08月08日

强克[®]

注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告

感染风险

已有发现Enbrel[®]（即注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白，英文名为etanercept, 国外商品名为Enbrel[®]）治疗的患者出现感染，包括导致入院或死亡的严重感染（见警告和不良反应）。感染包括细菌性腺毒症和结核病。患者在使用Enbrel[®]治疗中和治疗后，应获得有关感染症状的培训，并且密切监测感染的体征和症状。对发生感染的患者应作评估给予恰当的抗菌治疗，发生严重感染的患者应停止使用Enbrel[®]。

已经发现使用TNF拮抗剂（包括Enbrel[®]）的患者出现结核病（常为临床报告的播散性结核和肺外表现）。结核病的出现可能是由于潜伏性结核感染的再活化或新的感染。临床试验和临床前试验的结果表明使用Enbrel[®]出现潜伏性结核感染再活化或新的感染的风险低于其他TNF拮抗剂单克隆抗体。虽然如此，已有上市后病例报告TNF拮抗剂（包括Enbrel[®]）的患者出现结核感染再活化。在开始使用Enbrel[®]治疗前和治疗中，必须对结核的危险因素进行评估，并检测潜伏性结核感染。在使用Enbrel[®]治疗前必须治疗潜伏性的结核感染。对潜伏性结核感染的患者进行反应性结核菌素试验能够降低使用TNF拮抗剂患者出现结核感染再活化的风险。有些治疗前潜伏性结核感染检测阴性的患者，使用Enbrel[®]后发展为活动性结核感染。使用Enbrel[®]过程中医生应监测患者活动性结核感染的体征和症状，包括那些潜伏性感染检测阴性的患者。

【药品名称】

通用名称：注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白

英文名称：Recombinant human TNF Receptor-IgG Fusion Protein for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Chongzhu Ren Erxing Zhongliuhuayisiyinzi Shouyi — Kangti Ronghedanbai

【成份】

本品每瓶含重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白、甘露醇、蔗糖和Tris 等。

【性状】

本品为无菌白色冻干粉剂，加注射用水溶解后溶液为无色澄清、透明液体。

【适应症】

本品适用于对常规治疗无效的活性强直性脊柱炎成年患者。

【规格】

25 mg/瓶，生物活性为 2.5×10⁶AU/瓶。

【用法用量】

本品需在有诊断强直性脊柱炎经验的专科医生的指导下使用。尚未进行药物相容性研究，禁止将本品与其他药物混合使用。

成人

推荐量为 50mg 每周一次。注射前每瓶用 1 毫升灭菌注射用水溶解，溶解后密闭环境可于2~8℃冷藏72小时。

注射部位

本品的注射部位为大腿、腹部和上臂，注射方式为皮下注射。每次在不同部位注射，与前次注射部位至少相距 3cm。

禁止注射于皮肤柔嫩、瘀伤、发红或硬部位。

【不良反应】

据国外文献报道

成年患者不良反应

在 2680 名类风湿关节炎患者中开展的双盲和开放性试验中对 Enbrel[®]进行了研究。该研究包括2项安慰剂对照试验（349名Enbrel[®] 组患者和152名安慰剂组患者）和2项活性对照试验,其中一项为比较Enbrel[®]和甲氨蝶呤的活性对照试验（415 名 Enbrel[®] 组患者和217名甲氨蝶呤组患者）,另一项为比较 Enbrel[®]（223名患者）、甲氨蝶呤（228 名患者）以及Enbrel[®] 联用甲氨蝶呤（231名患者）的试验。在Enbrel[®] 治疗组和安慰剂治疗组中,由于不良反应而终止治疗的患者比例相同；在第一个活性对照试验中,甲氨蝶呤组的退出率（10%）明显高于 Enbrel[®] 组（5 %）；在 第 2 个活性对照试验中,经过 2 年治疗以后 3 个治疗组由于不良反应退出试验的发生率相似,其中Enbrel[®] 治疗组为16%、甲氨蝶呤治疗组为 21%、Enbrel[®] 联合甲氨蝶呤治疗组为17%。除此之外，在 240 名银屑病关节炎患者参与的2项双盲安慰剂对照试验和一项开放标签延长试验中对Enbrel[®]进行了研究。在4项双盲安慰剂对照的研究中,508名强直性脊柱炎患者使用Enbrel[®] 进行了治疗。已有4项双盲安慰剂对照试验对1180名斑块型银屑病患者使用Enbrel[®]，进行了为期6个月的研究。

在比较Enbrel[®]和安慰剂的双盲临床试验中,注射部位反应是Enbrel[®]治疗患者的最常见不良反应。在类风湿关节炎患者中进行了安慰剂对照试验,Enbrel[®]治疗组349名患者和安慰剂治疗组152名患者严重不良反应的发生率分别为4%和5%。在第一个活性对照试验中，415名Enbrel[®] 治疗患者和217名甲氨蝶呤治疗患者的严重不良反应发生率分别为6%和8%；在第二个活性对照试验中，经过 2 年治疗后3 个治疗组发生严重不良事件的发生率分别为 Enbrel[®]治疗组16%、甲氨蝶呤治疗组15%、Enbrel[®] 联合甲氨蝶呤治疗组 17%。在斑块型银屑病患者中进行的安慰剂对照试验中，1029名Enbrel[®] 治疗患者的严重不良反应发生率为1 . 2 % ，460 名安慰剂治疗患者的严重不良反应发生率为 1.5%。

下述不良反应是基于在成人进行临床试验报告和上市后监测报告。

在各器官系统中，将不良反应按发生率（可能出现该不良反应的患者数）高低分列出，分类标准如下：很常见（≥ 1/10），常见（≥ 1/100, <1/10），少见（≥1/1000, <1/100），罕见（≥ 1/10000, <1/1000）；非常罕见（<1/10000）；未知：（临床试验中不能准确评估发生率）。

感染和便秘

很常见： 感染（包括上呼吸道感染、支气管炎、膀胱炎、皮肤感染）*
少见： 严重感染（包括肺炎、蜂窝组织炎、脓毒性关节炎、败血症）*
罕见： 肺结核、机会致病真菌感染（包括侵袭性真菌、原虫、细菌和非典型分枝杆菌感染）*

血液及淋巴系统疾病

少见： 血小板减少症
罕见： 贫血，白细胞减少症，中性粒细胞减少症，全血细胞减少症
非常罕见： 再生障碍性贫血

免疫系统疾病

常见： 变态反应（参见“皮肤和皮下组织的不良反应”），自身抗体形成*
罕见： 严重变态/过敏反应（包括血管性水肿，支气管痉挛）
未知： 巨噬细胞活性综合征*，抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）阳性血管炎

神经系统疾病

罕见： 癫痫
中枢神经系统脱髓鞘改变,包括多发性硬化或局部神经脱髓鞘改变例如视神经炎和横贯性脊髓炎（参见“注意事项”）

呼吸道、胸腔和纵隔疾病

少见： 间质性肺病（包括肺炎和肺纤维化）*

肝胆疾病

罕见： 肝酶升高、自身免疫性肝炎

皮肤及皮下组织疾病

常见： 瘙痒
少见： 血管性水肿、荨麻疹、皮疹、银屑病样皮疹、银屑病（包括主要见于手掌和足底的新发皮疹和脓包）、非黑色素瘤皮肤癌
罕见： 皮肤血管炎（包括白细胞破裂性血管炎）、Stevens-Johnson综合征、多形性红斑
非常罕见： 中毒性表皮坏死溶解

肌肉骨骼、结缔组织和骨骼疾病

罕见： 亚急性皮肤型红斑狼疮，盘状红斑狼疮，狼疮样综合征

全身性疾病和注射部位反应

很常见： 注射部位反应（包括出血、淤血、红斑、瘙痒、疼痛、肿胀）*
常见： 发热

心脏疾病

有充血性心力衰竭加重的报告（参见“注意事项”）

眼部疾病

罕见： 葡萄膜炎
参见下文“其他不良反应”。

其他不良反应

临床试验中报道的严重不良事件

据国外文献报道，在类风湿关节炎、银屑病关节炎、强直性脊椎炎和斑块型银屑病患者中对Enbrel[®]进行的安慰剂对照、活性对照和开放试验中报告的严重不良事件包括恶性肿瘤（见下文）、哮喘、感染（见下文）、心力衰竭、心肌梗塞、心肌缺血、胸痛、晕厥、脑缺血、高血压、低血压、胆囊炎、胰腺炎、胃肠出血、滑囊炎、意识模糊、抑郁、呼吸困难、意外合并、肾功能不全、肾结石、深静脉血栓、肺栓塞、腹性肾小球病、多发性肌炎、血栓性静脉炎、肝损伤、白细胞减少症、局部麻痹、感觉异常、眩晕、变应性肺炎、血管性水肿、巩膜炎、骨折、淋巴结核、溃疡性结肠炎、肠梗阻、嗜酸性细胞增多症、血尿和肉瘤样病。

在4114名类风湿关节炎患者使用Enbrel[®]达6年的临床试验中，观察到各种新生恶性肿瘤129例，其中包括联合甲氨蝶呤和Enbrel[®]治疗2年的活性对照试验的 231名患者。这些临床试验中所观察到的比例和发生率与对全体人口的预期值相同。在一项240名采用Enbrel[®]治疗约2年的银屑病关节炎患者的研究中，报告了2例恶性肿瘤。在一项351名采用 Enbrel[®]治疗2年以上的强直性脊椎炎患者的研究中，Enbrel[®]治疗组报告了6例恶性肿瘤。在一项采用Enbrel[®]治疗斑块型银屑病达15个月的双盲开放标签的试验中，Enbrel[®]治疗组1261名患者中报告了2例恶性肿瘤。

在采用Enbrel[®]治疗类风湿关节炎、银屑病关节炎、强直性脊椎炎和银屑病的临床试验中，5966名患者中总共报告了15例淋巴瘤。

上市后也报告了各种肿瘤，包括乳腺癌、肺癌和淋巴瘤（参见“特别警告”）。

一项临床试验中，曾有治疗Wegener[®] s肉芽肿患者出现非上皮恶性肿瘤的报告（参见“注意事项”）。

注射部位局部反应

与安慰剂相比，使用Enbrel[®] 治疗的风湿病患者的注射部位局部反应发生率明显提高（Enbrel[®]治疗组 36%，安慰剂组 9%，包括红斑和/或瘙痒、疼痛或肿胀）。注射部位局部反应通常在第一个月发生，且发生频率在第一个月最高，随后逐渐降低。注射部位局部反应的平均持续时间为 3~5 天。Enbrel[®]治疗组出现注射部位局部反应的患者大多数未予治疗，给予治疗者中多数接受局部用药，例如糖皮质激素或者口服抗组胺药。除此之外，部分患者还出现注射部位反应再现，即在最近一次的注射点有皮肤反应同时在多数的先前注射点也出现注射部位反应。这种反应一般为过一过性的，而且治疗后不再复发。

在斑块型银屑病患者中进行的对照试验表明，在给药的前 12 周内Enbrel[®] 治疗组患者约有 14.5%，安慰剂治疗组中约有 5.2%出现注射部位局部反应。

上市后曾观察到与Enbrel[®]治疗有关的注射部位的出血和淤血。

严重感染

在类风湿关节炎患者的对照试验中，当Enbrel[®] 治疗组和安慰剂组的治疗暴露时间相同时，两组报告严重感染（致命的、威胁生命的、需要住院的或需要抗生静脉给药的）和非严重感染的发生率相当。最常见的非严重感染是上呼吸道感染。Enbrel[®]治疗达48个月的类风湿关节炎患者中出现严重感染的比例为6.3%，包括脓肿（各种部位）、菌血症、支气管炎、滑囊炎、蜂窝组织炎、胆囊炎、腹泻、憩室炎、心内膜炎（疑似）、胃肠炎、乙型肝炎、带状疱疹、小脑震荡、口腔感染、骨髓炎、耳炎、腹膜炎、肺炎、肾盂肾炎、败血症、脓毒性关节炎、鼻窦炎、皮肤感染、皮肤溃疡、尿道感染、血管炎以及伤口感染等。在为期2年的活性对照试验中分别给予受试者Enbrel[®]、甲氨蝶呤或Enbrel[®]与甲氨蝶呤联用，三个治疗组发生严重感染的发生率相似，但不能排除Enbrel[®]与甲氨蝶呤联用与感染发生率增加有关。

在斑块型银屑病患者中进行的24周安慰剂对照试验中，Enbrel[®] 治疗组与安慰剂治疗组的感染发生率相似。Enbrel[®]治疗组患者出现的严重感染包括：蜂窝组织炎、胃肠炎、肺炎、胆囊炎、骨髓炎、胃炎、阑尾炎、链球菌导致的筋膜炎、肌炎、感染性休克、憩室炎、以及脓肿。在双盲开放标签的银屑病关节炎试验中，1例患者报告严重感染（肺炎）。

曾有使用 Enbrel[®] 患者发生严重和致命感染的报告，报告的病原包括细菌、分枝杆菌（含结核病）、病毒和真菌。一些病例发生于开始使用Enbrel[®]治疗后的数周内，这些患者除了类风湿关节炎之外还患有基础疾病（糖尿病、充血性心力衰竭、活动性或慢性感染）（参见“注意事项”）。一项临床试验表明，Enbrel[®] 治疗可能增加患有败血症患者的死亡率。

曾有机会致病菌感染的报告，包括侵袭性真菌感染、原虫感染、细菌感染（包括利斯特氏菌属和军团杆菌属）以及非典型分枝杆菌感染。在一项综合的临床试验数据中，15402名 Enbrel[®]治疗患者出现机会致病菌感染的总体发生率为0.09%。调整后暴露率是每100个患者年中发生0.06个事件。上市后，全球范围内出现机会致病菌感染的病例中约有一半为侵袭性真菌感染。最常报告的侵袭性真菌感染为肺孢子菌属和曲霉属。侵袭性真菌感染导致了一半以上机会致病菌感染患者的死亡。主要的致命性结果出现在肺孢子菌性肺炎、未确定的系统性真菌感染以及曲霉菌病的患者中（参见“注意事项”）。

自身抗体

在多个时间点对患者的血清样本进行自身抗体检测。Enbrel[®]治疗组类风湿关节炎患者抗核抗体（ANA（O）滴度≥1：40）的阳性比例（11%）大于安慰剂治疗组（5%）。通过放射性免疫测定法（Enbrel[®]治疗组15%，安慰剂治疗组4%）和凝胶扩散分析法（Enbrel[®]治疗组3%，安慰剂治疗组0%）测得 Enbrel[®]治疗患者抗双链DNA抗体阳性的比例较高。Enbrel[®]治疗患者产生抗心磷脂抗体的增加比例与安慰剂组相似。长期使用Enbrel[®]治疗对自身抗体产生的影响未知。

罕见报告患者（包括类风湿因子阳性患者）产生其他自身抗体的同时出现狼疮样综合征或皮疹，这些皮疹与亚急性皮肤红斑狼疮或盘状红斑狼疮的临床表现和活组织检查相似。

全血细胞减少症和再生障碍性贫血

上市后曾报告全血细胞减少症和再生障碍性贫血的病例，有些造成了死亡（参见“注意事项”）。

间质性肺病

上市后曾报告间质性肺病的病例（包括肺炎和肺纤维化），有些造成了死亡。

实验室评价

根据临床研究的结果，对患者除了仔细的医疗处置和监测外通常不需要进行特殊的实验室评价。

Enbrel[®]和阿那白滞素联合治疗

在对同时接受 Enbrel[®]和阿那白滞素治疗的患者进行研究时发现与单独使用Enbrel[®] 相比，同时使用Enbrel[®]和阿那白滞素治疗时严重感染的发生率更高，并且有 2%（3/139）的患者出现中性粒细胞减少症（绝对中性粒细胞计数<1000/mm³）。其中一名患者并发蜂窝组织炎，经住院治疗后康复（参见“注意事项”和“药物相互作用”）。

儿童患者

一般来说，儿童患者的不良反应在发生频率和类型上与成年患者相同。与成年患者的区别以及其他特殊因素将在下面几个小节中讨论。

多发性幼年特发性关节炎儿童患者的不良反应

在2~18 岁幼年特发性关节炎患者中进行的临床试验表明，试验中出现的感染类型为轻度到中度，且与门诊病人相似。试验报告的严重不良事件包括水痘（带有无菌性脑膜炎体征和症状并且消退后无后遗症，参见“注意事项”）、阑尾炎、胃肠炎、抑郁/人格改变、表皮溃疡、食管炎/胃炎、A 组链球菌败血症性休克、I 型糖尿病以及软组织伤和手术后伤口感染。

一项在4~17岁幼年特发性关节炎患者中进行的试验表明，在接受Enbrel[®]治疗的前3个月期间（第一阶段，开放标签阶段）69名患者中有43名（62%）出现感染，感染的频率和严重程度与其中58名患者继续完为期 12 个月的开放性延长治疗中出现感染的频率和严重程度相当。在幼年特发性关节炎患者出现的不良反应类型和比例与Enbrel[®]

