

【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 Shouti — 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

推荐剂量为 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、发红或硬变部位。

【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、恶心异常、肾功能不全、肾结石、深静脉血栓、肺栓塞、膜性肾小球病、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、反应性肺炎、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的增加有关。

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%）和绿蝇短腿豆分析法（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。

多关节型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[®]

治疗的类风湿关节炎成年患者中所见的相似，而且多数为轻度。与 349 名类风湿关节炎成年患者相比，一些不良反应在接受3个月Enbrel®治疗的69名幼年特发性关节炎患者中报道较多。这些不良反应包括头痛（19%，每人每年1.7次）、恶心（9%，每人每年1.0次）、腹痛（19%，每人每年0.74次）和呕吐（13%，每人每年0.74次）。

在幼年特发性关节炎患者中进行的临床试验报告了4例巨噬细胞活化综合征。

儿童斑状银屑病患者的不良反应

在211名4~17岁儿童斑状银屑病患者中进行的为期48周的试验表明，报告的不良事件与成年斑状银屑病患者以往研究的结果相似。

【禁忌】

对 Enbrel® 中活性成份或其他任何成份过敏者。

败血症患者或存在败血症风险的患者。

对包括慢性或局部感染在内的严重活动性感染的患者不能使用 Enbrel® 治疗。

【注意事项】

据国外文献报道

特别警告

曾有使用 Enbrel® 发生严重感染（包括败血症和结核病）的报告，一些是致命感染。这些感染是由于细菌、分枝杆菌、真菌和病毒引起的。也曾有机会致病菌感染的报告。需要对在Enbrel®治疗过程中出现新发感染的患者进行严密监测。如果患者出现严重感染必须停止使用 Enbrel®。复发性或慢性性感染的患者或在可能导致患者易受感染的潜在条件，当考虑使用 Enbrel®治疗时，应谨慎使用。

Enbrel®和阿那白滞素联合治疗与严重感染和中性粒细胞减少症的风险增加有关。由于并未证实该联合治疗可以增加临床疗效，因此不推荐Enbrel®和阿那白滞素联合使用。

一项在 180 例标准治疗（包括环磷酰胺和大剂量激素）上加上Enbrel®的 Wegener’s 肉芽肿患者的安慰剂对照研究中，与单用标准治疗相比，加上Enbrel®组患者的临床状况未改善更佳。Enbrel®治疗组患者与安慰剂组相比，发生各型非上皮恶性肿瘤更多。不推荐 Wegener’s 肉芽肿患者使用Enbrel®治疗。

在一项 48 例使用 Enbrel® 或安慰剂治疗的中度到重度酒精性肝炎住院患者中进行的试验表明，Enbrel® 治疗无效，且治疗 6 个月后，Enbrel®治疗组患者的死亡率明显较高。不推荐酒精性肝炎患者使用Enbrel®治疗。患者中重度酒精性肝炎的患者使用Enbrel®治疗时，医生应谨慎使用。

一般注意事项

感染

由于 Enbrel® 的平均清除半衰期约为 70 小时（范围：7～300 小时），因此在使用 Enbrel® 治疗前、治疗中和治疗后，必须对患者的感染情况进行评价。

曾有使用 Enbrel®发生严重感染、败血症、结核病和机会致病菌感染（包括侵袭性真菌感染）的报告（参见“不良反应”）。这些感染是由细菌、分枝杆菌、真菌和病毒引起的。在某些情况下，由于真菌和其他机会致病菌不能被识别导致治疗延误，有时导致死亡。在很多报告中，患者也同时使用包括免疫抑制剂在内的药物治疗。在评估患者感染情况时，相关机会致病菌对患者的威胁也应考虑（如真菌病）。

需要对在Enbrel®治疗过程中出现新发感染的患者进行严密监测。如果患者出现严重感染必须停止使用Enbrel®。复发性或慢性感染的患者或在可能导致患者易受感染的潜在条件（如晚期糖尿病或糖尿病控制不良），当考虑使用Enbrel®治疗时，应谨慎使用。

结核病（TB）

已有报告使用 TNF 拮抗剂（包括 Enbrel®）的患者出现结核病，包括弥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。

在开始使用 Enbrel®治疗前，必须对结核病风险高的患者进行活动性或潜伏性结核感染的评估。该评估包括结核病患者个人信息及详细病史史、以及与结核病人接触史和以往和/或目前的免疫抑制治疗法。所有患者需进行恰当的胸透试验，例如结核菌素皮肤试验及胸部 X 线检查（可以参考当地推荐的方法）。推荐将进行以上试验记录在患者的警示卡片上。处方医生应注意结核菌素皮肤试验出现假阴性的结果，特别是那些患有严重疾病或免疫缺陷的患者。

如果患者确诊为活动性结核感染，则禁止使用 Enbrel®治疗。在 Enbrel®开始治疗前，必须预防潜伏性结核感染。有些治疗前潜伏性结核感染检测为阴性的患者，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有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。并应参考适用的当地治疗指南。如果患者确诊为潜伏性结核病，则在开始使用 Enbrel®前必须按照当地推荐的方法进行抗结核治疗。在这种情况下，应慎重考虑使用 Enbrel®治疗受益/风险平衡。类风湿关节炎患者患结核病感染的几率会更高。

告知患者在开始使用 Enbrel®治疗期间或治疗以后，患者若出现肺结核（例如，持续性咳嗽、体重减轻和低热）的体征/症状均应寻求医学指导。

乙型肝炎病毒激活

曾有慢性乙型肝炎病毒的携带者接受包括 Enbrel® 在内的 TNF 抑制剂治疗时出现乙型肝炎（HBV）激活的报告。有 HBV 感染风险的患者在开始抗-TNF 治疗前，必须对先前 HBV 感染情况进行评价。尚不明确 Enbrel®和 HBV 激活的因果关系。已确诊为 HBV 携带者的患者使用 Enbrel®时，应谨慎使用。如果 HBV 携带者使用 Enbrel®治疗，应监测 HBV 感染激活的体征和症状，必要时采取恰当的治疗。

丙型肝炎病毒

曾有使用 Enbrel® 治疗的患者出现丙型肝炎恶化的报告，但是尚不明确 Enbrel®和丙型肝炎恶化的因果关系。**Enbrel®和阿那白滞素联合治疗**

与单独使用 Enbrel® 相比，Enbrel® 和阿那白滞素联合治疗与严重感染和中性粒细胞减少症风险增高相关。并未证实这种联合治疗法可以增加临床效果。因此不推荐 Enbrel®和阿那白滞素联合使用（参见“药物相互作用”和“不良反应”）。

Enbrel®和阿巴他塞联合治疗

在临床研究中，Enbrel®和阿巴他塞联合治疗导致严重不良事件的发生率增加，并未证实这种联合疗法可以增加临床效果，因此不推荐使用。

变态反应

曾有报道与 Enbrel®使用相关的变态反应。变态反应应包括血管性水肿和荨麻疹，严重的此类反应曾有发生。如果出现任何重度的变态或过敏反应，必须立即停止使用 Enbrel®并进行适当的治疗。

免疫抑制

由于肿瘤坏死因子（TNF）可以介导炎症反应并调节细胞免疫反应，所以 TNF 抑制剂（包括 Enbrel®）会影响患者对感染和恶性肿瘤的抵抗力。Enbrel®治疗对恶性肿瘤发展过程，以及发生急性和/或慢性感染的影响尚不明确。在一项对 49 名接受 Enbrel®治疗的类风湿关节炎患者的研究中，无证据显示其可能抑制迟发性超敏反应，免疫球蛋白水平降低或效应细胞群计数改变。

2 例幼年特发性关节炎患者出现水痘感染，且伴有无菌性脑膜炎体征和症状并且消退后无后遗症。因此当患者明显暴露于水痘一带状疱疹病毒时应暂停使用 Enbrel®，并应考虑使用水痘一带状疱疹免疫球蛋白预防治疗。

在免疫抑制或慢性感染患者中 Enbrel®的安全性 and 有效性尚不明确。

恶性肿瘤和淋巴瘤组织增殖性疾病

上市曾有侵犯不同部位的恶性肿瘤的报告（包括淋巴瘤、肺癌和淋巴瘤）（参见“不良反应”）。在 TNF 抑制剂的临床试验中，与对照组相比 TNF 抑制剂治疗患者出现淋巴瘤的病例较多，但较为罕见，且安慰剂治疗患者的随访期比 TNF 抑制剂治疗患者的随访期短。此外，长期处于高活性炎症疾病状态的类风湿关节炎患者的淋巴瘤风险增加，从而使得风险评估更为复杂。就目前所知情况，不能排除 TNF 抑制剂治疗患者出现淋巴瘤或其他恶性肿瘤的风险。

曾报告采用 TNF 拮抗剂（包括 Enbrel®）治疗的患者产生非恶性黑色素瘤皮肤癌（NMSC）。在 Enbrel®临床试验中综合对照部分的结果发现，与对照组相比 Enbrel®治疗组患者产生 NMSC 的病例较多，尤其在银屑病患者。推荐所有患 NMSC 风险增高的患者进行周期性的皮肤科检查。

疫苗接种

Enbrel®治疗过程中严禁使用活疫苗。尚无接受 Enbrel®治疗的患者由于接受疫苗而发生二次传播感染的资料。对于幼年特发性关节炎和/或儿童斑状银屑病，如有可能，推荐儿童患者在使用 Enbrel®治疗前，先按当地的免疫接种计划完成全部接种。一项双盲、安慰剂对照的随机临床试验中，184例成年银屑病关节炎患者在第4周接受了多价肺炎球菌多糖疫苗，多数接受 Enbrel®治疗的银屑病性关节炎患者能对肺炎球菌多糖疫苗产生有效的B细胞免疫应答，但是与未接受 Enbrel®治疗的患者比较，总滴度略低，但少数患者滴度增加 2 倍，但其临床意义尚不明确。

自身抗体形成

Enbrel®治疗可能会导致自身抗体（参见“不良反应”）。

血液学反应

接受 Enbrel®治疗的患者罕见报告出现全血细胞减少症，非常罕见报告出现再生障碍性贫血。一些导致死亡。有血液病病史的患者使用 Enbrel®治疗时，应谨慎使用。使用 Enbrel®过程中，所有出现血液学或感染征兆（比如持续发热、咽喉痛、淤斑、出血、苍白）的患者，应立即寻求医疗指导。以上患者应当立即进行包括血常规细胞数在内的检查；如果确诊血液学，必须停止使用 Enbrel®。

中枢神经系统（CNS）疾病

罕见报告 Enbrel®治疗的患者出现中枢神经系统脱髓鞘病变（参见“不良反应”）虽然还没有 Enbrel®用于多发性硬化患者的临床试验，但其他 TNF 抑制剂对多发性硬化患者的临床试验显示疾病活动性有所增加。当对曾经或正患有中枢神经系统脱髓鞘疾病的患者或者被认为可能增加出现脱髓鞘疾病风险的患者开立处方时，建议进行评估包括神经学评估在内的详细风险/受益评估。

联合治疗

在类风湿关节炎患者中进行为期2年的对照临床试验表明，Enbrel®与甲氨蝶呤联合使用不会导致非预期的安全性事件，且Enbrel®与甲氨蝶呤联合使用的安全性特点与Enbrel®或甲氨蝶呤单独使用时报告的安全性特点相似。目前正在进行长期联合用药安全性特点的评估。Enbrel®与其他改善病情的抗风湿药物（DMARD）共同使用时，Enbrel®的长期安全性还未确定。

尚未进行 Enbrel®与银屑病的其他系统疗法或疗法共同使用的研究。

肾和肝功能不全

根据药代动力学资料（参见“药代动力学”），肾和肝功能不全患者无需进行剂量调整；针对这些患者的临床经验有限。

充血性心力衰竭

充血性心力衰竭（CHF）患者使用 Enbrel®时，医师应特别谨慎。上市后曾有使用 Enbrel®的患者在有或无明显诱发因素的情况下出现充血性心力衰竭加重的报告。两项用于评价 Enbrel®治疗心力衰竭患者的大规模临床试验因缺乏疗效而终止。尽管不是最终结论，但其中一项试验的资料显示使用 Enbrel®治疗的患者可能存在加重充血性心力衰竭的症状。

Wegener’s 氏肉芽肿

在一项平均持续时间为25个月安慰剂对照试验中89名成年患者接受Enbrel®和标准疗法（包括环磷酰胺、甲氨蝶呤和糖皮质激素），结果并未显示Enbrel®对 Wegener’s 氏肉芽肿的治疗有效。Enbrel®治疗组出现各种类型恶性肿瘤的发病率显著高于对照组。不推荐使用 Enbrel®治疗 Wegener’s 氏肉芽肿。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

没有开展妊娠妇女使用本品的研究，因此尚未建立妊娠妇女使用本品的安全性。在大鼠和家兔中进行的发育毒性研究中未发现Enbrel®对胎盘的损害。还没有关于Enbrel®的围产期和产后毒性以及Enbrel®对生育力和生殖能力的影响的临床前数据，且动物的生殖研究并不能很好预示在人体中的结果。因此，不推荐妊娠妇女使用本品。

哺乳期的使用

尚未建立哺乳期妇女使用Enbrel®的安全性，因此，不推荐哺乳期妇女使用本品。

【儿童用药】

尚未在 4 岁以下儿童中开展本品的研究。

【老年用药】

无根据根据患者年龄进行剂量调整。

【药物相互作用】

据国外文献报道

Enbrel®和阿那白滞素联合治疗

与单独使用 Enbrel® 或者阿那白滞素治疗的患者相比，两种药物同时治疗时患者严重感染的发生率更高（历史数据）。

另外，在一项双盲安慰剂对照的试验中，与单独使用 Enbrel®的患者相比，接受基础甲氨蝶呤治疗的患者同时使用 Enbrel®和阿那白滞素后，严重感染（7%）和中性粒细胞减少症的发病率增高（参见“注意事项”和“不良反应”）。尚未证实 Enbrel®和阿那白滞素联合用药可以增加临床效果，因此不推荐使用。

Enbrel®和阿巴他塞联合治疗

在临床研究中，Enbrel®和阿巴他塞联合治疗导致严重不良事件的发生率增加，并未证实这种联合疗法可以增加临床效果，因此不推荐使用（参见“注意事项”）。

Enbrel®和磺胺类药联合治疗

在临床试验中，接受确定剂量磺胺嘧啶吡啶治疗的成年患者合并使用 Enbrel®后，与单用 Enbrel® 和单用磺胺类药物相比，合并用药患者的平均白细胞计数显著下降。尚未明确这一发现的临床意义。

无药物相互作用

临床试验发现，Enbrel®与糖皮质激素、水杨酸盐类药物（除氟氯吡啶吡啶外）、非甾体抗炎药（NSAIDs）、镇痛药或甲氨蝶呤合用时未见药物相互作用。（按使用说明参见“注意事项”）

【药物过量】

在类风湿关节炎患者中进行的临床试验未观察到Enbrel®的剂量限制性毒性。尚未建立Enbrel®的最大耐受剂量。以16mg/m²（约25mg）每周两次皮下注射给药后观察到类风湿关节炎患者的最大静脉负荷量为 32 mg/m²。一位类风湿关节炎患者错误的连续 3 周每周 2 次自行皮下注射 62mg Enbrel®后未出现不良反应。目前尚未发现Enbrel®的解药剂。

【药理作用】

药理作用：类风湿关节炎和强直性脊柱炎的关节病理以及斑状银屑病的皮肤病理多数是由炎性分子介导的。这些分子与一个肿瘤坏死因子（TNF）控制的网络相联系。在强直性脊柱炎患者的血清和滑膜组织可以发现 TNF 水平升高。本品的作用机制在于其对与细胞表面的 TNFR 结合的 TNF 的竞争性抑制作用。致使 TNF 生物功能失效。从而阻断了 TNF 介导的细胞反应。Enbrel®可能还参与调节有 TNF 诱导或调节的其他下游（如：细胞因子、粘附分子或蛋白聚糖）控制的生物过程。

TNF 是前炎性细胞因子，结合于两个不同的细胞表面受体：55 千道尔顿（p55）和 75 千道尔顿（p75）的肿瘤坏死因子受体（TNFR）。两种 TNFR 分子自然于不同的膜结合的和可溶的形式存在，可溶性 TNFR 被认为可以调节 TNF 的生物活性。

TNF 主要以同型三聚体的形式存在，它的生物活性依赖于细胞表面 TNFR 的交联。与受体单体相比，可溶性受体二聚体（如本品）对 TNF 具有更高的亲和力，被认为是 对 TNF 结合于其细胞受体的更有效的竞争性抑制剂。除此之外，利用一个免疫球蛋白的 Fc 区域作为融合蛋白的 Fc 区域作为构建的二聚体受体得到大量的血清半衰期。

毒性研究：在本品的毒理学研究中没有发现明显的剂量限制性毒性或靶器官毒性。猕猴连续给药 180 天，每周两次，每次15mg/kg，未发现剂量限制性毒性或靶器官毒性。一系列离体和在体研究显示本品没有遗传毒性。

【药代动力学】

据国外文献报道

Enbrel®的血清浓度以ELISA方法测定，该方法可以检测出与ELISA 反应的降解产物及其原型成分。Enbrel®从皮下注射的部位缓慢吸收，在单次剂量后约 48 小时达峰浓度。绝对生物利用度为 76 %。在每周两次剂量情况下，预期稳态浓度为单次剂量后观察值的两倍。单次皮下注射 25mg Enbrel®后，健康志愿者中测得的平均血清浓度为 1.65±0.66 μg/ml，曲线下面积为 235±96.6 μg.h/ml。未正式对剂量反比例进行测定，但在观察的剂量范围内，未发现明显的清除率饱和现象。

Enbrel®的浓度时间曲线为双指数曲线。Enbrel®的分布体积中位值为 7.6 L，而稳态分布体积为 10.4L。Enbrel®从体内清除缓慢。半衰期长，约 70 小时，类风湿关节炎患者的清除率约为 0.066L/hr，比健康志愿者中的观察值 0.11L/hr略低。此外，Enbrel®的药代动力学在类风湿关节炎、强直性脊柱炎和斑状银屑病患者中类似。50mg Enbrel®每周一次（N=21），和 25mg Enbrel®每周两次（N=16）治疗的类风湿关节炎患者中稳态平均血清浓度为：Cmax 分别为 2.4mg/l 和 2.6mg/l；Cmin分别为 1.2mg/l 和 1.4mg/l；部分 AUC 分别为 297mg/h/1和 316mg/h/l。在健康志愿者的开放、单剂、2种疗效、交叉试验中，Enbrel®单剂 50mg/ml 注射与二支 25mg/ml 同时注射是生物等效的。

在一项强直性脊柱炎患者的群体药代动力学分析中，50mg Enbrel®每周一次（N=154），和25mgEnbrel®每周两次（N=148），Enbrel®稳态AUC分别为 466 μg.hr/ml和 474 μg.hr/ml。

虽然在给予患者与志愿者注射放射标记的Enbrel®后，可以在尿液中测得放射性的排出，但未观察到急性肾脏或者肝功能衰竭的患者出现血清Enbrel®浓度升高，肾脏或者肝脏功能不全无需进行剂量调整，男性和女性之间无明显药代动力学差异。

甲氨蝶呤对Enbrel®的药代动力学无影响，Enbrel®对甲氨蝶呤在人类的药代动力学影响尚未进行研究。

老年患者

群体Enbrel®血清浓度的药代动力学分析对高龄的影响作了研究。65到87岁的患者清除率和分布体积估计值与 65 岁以下患者相同。

多关节炎幼年特发性关节炎患者

在一项针对多关节炎幼年特发性关节炎的Enbrel®试验中，69名患者（4到17岁）每周两次给予0.4mg/kgEnbrel®，持续三个月。血清浓度曲线特征与成年类风湿关节炎患者相同。最小患者（4岁）与年龄较大的儿童（12岁）和成年人相比，清除率较低（体重标准化后清除率增加）。剂量根据试验结果显示年龄较大的儿童（10到17岁）血清浓度接近成人，而年龄较小的儿童水平略低。

儿童斑状银屑病

儿童斑状型银屑病者（4~17岁）每周接受一次Enbrel®0.8mg/kg（最高50mg）治疗，持续48周。在12、24和48周时稳态平均血清浓度范围为 1.6 到 2.1mcg/ml。儿童斑状型银屑病患者的平均血清浓度与在幼年特发性关节炎患者（0.4mg/kg，每周两次，最高 50mg）中观察到的血清浓度以及与成年斑状型银屑病患者（25mg Enbrel®，每周二次）中检测到的平均血清浓度相似。

【贮藏】

本品应置于2~8℃避光保存和运输，不可冷冻。

【包装】

2 毫升西林瓶，每盒 1 瓶。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

药品标准编号 YBS00442011

【批准文号】

国药准字S20110004

【上市许可持有人】

名称：上海赛金生物医药有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区春晓路300号

【生产企业】

企业名称：上海赛金生物医药有限公司

生产地址：中国（上海）自由贸易试验区春晓路300号

邮政编码：201203

电话号码：021-50807070 4009217071

传真号码：021-50809620

网 址：http://www.celgenpharma.com

如有问题可与生产企业联系