核准日期： 2017 年 11 月 21 日

修改日期： 2018 年 5 月 18 日；2019 年 8 月 2 日；2020 年 2 月 18 日；2020 年 6 月 3 日；2020 年 7 月 28 日；2021 年 3 月 2 日；2021 年 4 月 7 日；2021 年 8 月 20 日；2021 年 10 月 21 日；2021 年 11 月 29 日；2022 年 01 月 18 日；2024 年 3 月 5 日

依那西普注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

警告

严重感染

使用依那西普进行治疗的患者发生严重感染的风险增高，可能导致住院或死亡（见警告和不良反应）。而绝大多数出现上述情况的患者同时合用免疫抑制剂，如甲氨蝶呤或皮质激素。

一旦患者发生严重感染或脓毒血症应停用依那西普。

已报告的感染包括：

- 活动性结核病，包括复发的潜伏性结核病。结核病患者反复出现播散性或肺外病变。患者使用依那西普前和用药过程中，应检测潜伏性的结核病。使用依那西普治疗前必须治疗潜伏性的结核感染。
- 侵袭性真菌感染，包括组织胞浆菌病，球孢子菌病，念珠菌病，曲霉病，芽生菌病，和肺孢子虫病。患者有组织胞浆菌病或其他侵袭性真菌感染者，可能呈现播散性而非局限性病变。一些活动性感染患者的组织胞浆菌病的抗原和抗体检测可能为阴性。患者的侵袭性真菌感染有发展为严重全身性疾病风险时，应考虑给予经验性抗真菌治疗。
- 因机会致病菌导致的细菌性、病毒性和其他感染, 包括军团菌属和李斯特菌属。

慢性或反复感染的患者使用依那西普治疗之前，应当仔细评估其承担的风险和受益。

使用依那西普治疗时和治疗后，应严密监测患者感染症状和体征的变化，包括那些治疗前的潜伏性结核病检测结果呈阴性而可能发生结核感染的患者。

恶性肿瘤

有报告使用 TNF-抑制剂，包括依那西普，治疗的儿童和青少年患者发生淋巴瘤和其他恶性肿瘤，有些是致命的。

【药品名称】

通用名称：依那西普注射液

商 品 名：恩利（Enbrel）

英文名称：Etanercept Solution for Injection

汉语拼音：Yinaxipu Zhusheye

【成份】

主要成份：依那西普

辅料：L-精氨酸盐酸盐，氯化钠，蔗糖，磷酸氢二钠二水合物，磷酸二氢钠二水合物和注射用水。

活性成份来源：依那西普是利用中国仓鼠卵巢（CHO）细胞表达系统产生的人肿瘤坏死因子受体 p75 Fc 融合蛋白。二聚体由人肿瘤坏死因子受体 2（TNFR2/p75）的胞外配体结合部位与人 IgG1 的 Fc 片段连接组成。组成依那西普的 Fc 包括 C_H2、C_H3 及连接部位，但不包括 IgG1 的 C_H1 部分。依那西普包括 934 个氨基酸，分子量约为 150kD。

【性状】

澄清、无色至黄色或浅棕色溶液。

【适应症】

类风湿关节炎（RA）

中度至重度活动类风湿关节炎的成年患者对包括甲氨蝶呤（如果不禁忌使用）在内的 DMARD（改善病情的抗风湿药）无效时，可用依那西普与甲氨蝶呤联用治疗。

已证实依那西普单独使用或与甲氨蝶呤联用时，可降低 X 线检测相的关节损害进展率，并改善关节功能。

强直性脊柱炎（AS）

重度活动性强直性脊柱炎的成年患者对常规治疗无效时可使用依那西普治疗。

【规格】

0.47ml: 25mg。

0.94ml: 50mg。

【用法用量】

本品需在有诊断和治疗类风湿关节炎和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，禁止将依那西普与其他药物混合使用。

本品的制备和使用方法请参见说明书的“依那西普注射液的使用说明”部分。

成人（18-64 岁）

类风湿关节炎

推荐剂量为 25 mg 每周二次(间隔 72－96 小时)或 50mg 每周一次，已证实 50mg 每周一次的给药方案是安全有效的（参见【药理毒理】)。

强直性脊柱炎

推荐剂量为 25 mg 每周二次(间隔 72－96 小时)或 50 mg 每周一次。

老年患者（≥65 岁）

无需进行剂量调整。用法用量与 18-64 岁的成人相同。

肝肾功能损害的患者

无需进行剂量调整。

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 3 cm。禁止注射于皮肤柔嫩、瘀伤、发红或发硬部位。注射部位的选择和注射方法的详细信息请参见“依那西普注射液的使用说明”。

注射前，一次性的预填充注射液需先达到室温（大约 15 至 30 分钟）。在达到室温的过程中针头的保护盖不应移除。溶液澄清、无色或淡黄色或浅棕色溶液，或包含小的透明或白色的蛋白粒。

遗漏给药

如果遗漏一次给药，应建议患者在记起时立即给药，除非下一次预期给药是在第二天，在这种情况下应跳过遗漏的给药。患者应继续在常规的日子里注射药物。如果患者直到下一次注射到期日才记起，请指导患者不要使用双倍剂量。

【不良反应】

安全信息汇总

最常见的不良反应报告为注射部位反应（比如疼痛，肿胀，瘙痒，红斑和注射部位出血），感染（比如上呼吸道感染，支气管炎, 膀胱感染和皮肤感染），头痛，过敏反应, 自身抗体形成，瘙痒和发热。

依那西普也有严重不良反应的报道。肿瘤坏死因子抑制剂，比如依那西普，会影响免疫系统，他们的使用也许会影响患者自身对感染和肿瘤的抵抗能力。接受依那西普治疗后出现严重感染的患者小于 1/100。安全性报告中也包含致命或威胁生命的感染和脓毒血症。使用依那西普的患者也有各种恶性肿瘤的报告，包括乳腺癌，皮肤癌和淋巴瘤。

也有严重的血液系统、神经系统异常以及自身免疫反应的报告。这些包括罕见的全血细胞减少症和十分罕见的再生障碍贫血。使用依那西普的患者还有中枢和外周神经系统脱髓鞘病变的报告，均为罕见。另外还有罕见的狼疮、狼疮相关表现和血管炎的报告。

不良反应汇总于以下列表

下述不良反应是基于进行的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)高低分类列出，分类标准如下：十分常见(≥1 / 10)；常见(≥1 / 100 至<1 / 10)；偶见(≥1 / 1000 至<1 / 100)；罕见(≥1 / 10000 至<1 / 1000)；十分罕见（<1 / 10000）；未知：（无法根据现有数据评估）。

系统器官分类	十分常见 ≥ 1/10	常见 ≥ 1/100 至< 1/10	偶见 ≥ 1/1,000 至< 1/100	罕见 ≥ 1/10,000 至< 1/1,000	十分罕见 < 1/10,000	未知（无法根据现有数据评估）
感染及侵染类疾病	感染（包括上呼吸道感染、支气管炎、膀胱炎、皮肤感染）*		严重感染（包括肺炎、蜂窝组织炎、细菌性关节炎、脓毒血症和寄生虫感染）*	结核病、机会性感染（包括侵袭性真菌、原虫、细菌、非典型分枝杆菌感染、病毒性感染和军团菌属）*		乙型肝炎复发、李斯特菌属
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）			非黑色素瘤皮肤癌*（参见“注意事项”）	恶性黑色素瘤（参见“注意事项”）、淋巴瘤、白血病		Merkel 细胞癌（参见“注意事项”）、卡波西肉瘤
血液及淋巴系统疾病			血小板减少症、贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少症	全血细胞减少症*	再生障碍贫血*	嗜细胞性组织细胞增多症（巨噬细胞活化综合征）*
免疫系统疾病		过敏反应（参见“皮肤及皮下组织类疾病”）、自身抗体形成*	血管炎（包括抗中性粒细胞胞浆抗体阳性血管炎）	严重过敏/速发严重过敏反应（包括血管性水肿、支气管痉挛）、肉状瘤病		皮肌炎症状加重
各类神经系统疾病	头痛			提示多发性硬化症或局部脱髓鞘病变的中		

系统器官分类	十分常见 ≥ 1/10	常见 ≥ 1/100 至< 1/10	偶见 ≥ 1/1,000 至< 1/100	罕见 ≥ 1/10,000 至< 1/1,000	十分罕见 < 1/10,000	未知（无法根据现有数据评估）
				枢神经系统脱髓鞘事件，例如视神经炎和横断性脊髓炎（参见“注意事项”）、外周神经脱髓鞘事件（包括格林巴利综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病、脱髓鞘性多发性神经病和多灶性运动神经病）（参见“注意事项”）、痫性发作		
眼器官疾病			葡萄膜炎、巩膜炎			
心脏器官疾病			充血性心力衰竭加重（参见“注意事项”）	新发充血性心力衰竭（参见“注意事项”）		
呼吸系统、胸及纵膈疾病				间质性肺疾病（包括肺炎和肺纤维化）*		
胃肠系统疾病			炎症性肠病			
肝胆系统疾病			肝酶升高*	自身免疫性肝炎*		

系统器官分类	十分常见 ≥ 1/10	常见 ≥ 1/100 至< 1/10	偶见 ≥ 1/1,000 至< 1/100	罕见 ≥ 1/10,000 至< 1/1,000	十分罕见 < 1/10,000	未知（无法根据现有数据评估）
皮肤及皮下组织类疾病		瘙痒、皮疹	血管性水肿、银屑病（包括新发或进展以及脓疱性，主要见于手掌或脚掌）、荨麻疹、牛皮癣样皮疹	StevensJohnson 综合征、皮肤血管炎（包括高敏性血管炎）、多形性红斑、苔藓样反应	中毒性表皮坏死松解症	
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				皮肤红斑狼疮、亚急性皮肤型红斑狼疮、类狼疮综合征		
肾脏和泌尿系统疾病						肾小球肾炎
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位各种反应（包括出血、淤青、红斑、瘙痒、疼痛、肿胀）*	发热				

* 参见下文“对部分不良反应的描述”。

对其中一些不良反应的描述

恶性肿瘤和淋巴组织增生疾病

在 4114 名类风湿关节炎患者使用本品达 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依那西普治疗 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率和发病率与对全体人口的研究期望值相同。在一项 351 名采用依那西普治疗 2 年以上的强直性脊柱炎患者的研究中，依那西普治疗组报告了 6 例恶性肿瘤。在治疗其它适应症的患者中，报告了 32 例恶性肿瘤和 43 例非黑色素

瘤皮肤癌。

在采用依那西普治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎和其他适应症的临床试验中，7416 名患者中总共报告了 18 例淋巴瘤。

上市后还报告了其他恶性肿瘤，包括乳腺癌、肺癌和淋巴瘤（参见**【注意事项】**）。

注射部位各种反应

与安慰剂相比，使用依那西普治疗的风湿疾病患者的注射部位反应发生率明显增高(依那西普治疗组 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。注射部位反应的平均持续时间为 3-5 天。依那西普治疗组出现注射部位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。这种反应一般为一过性的，而且治疗后不再复发。

在某些适应症患者中进行的对照试验表明，在给药的前 12 周内依那西普治疗组患者中约有 13.6%，安慰剂治疗组中约有 3.4%出现注射部位反应。

上市后曾观察到与依那西普治疗有关的注射部位的出血和淤青。

严重感染

在安慰剂对照试验中，严重感染（致命性、威胁生命或需要住院或需要静脉给予抗生素）的发生率并未增加。依那西普治疗达 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、腿部溃疡、口腔感染、骨髓炎、耳炎、腹膜炎、肺炎、肾盂肾炎、脓毒血症、细菌性关节炎、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依那西普、甲氨蝶呤或依那西普与甲氨蝶呤联用，三个治疗组发生严重感染的发生率相似，但不能排除依那西普与甲氨蝶呤联用会导致感染发生率增加。

在某些适应症患者中进行的 24 周安慰剂对照试验中，依那西普治疗组与安慰剂治疗组的感染发生率相似。依那西普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、脓毒血症性休克、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）。

曾有使用依那西普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依那西普治疗后的数周内，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，依那西普治疗可能增加患有脓毒血症患者的死亡率。

曾有机会性感染的报告，包括侵袭性真菌感染、寄生虫（包括原虫）感染、病毒性感染（包括带状疱疹）、细菌感染（包括李斯特菌属和军团病杆菌属）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 名依那西普治疗患者出现机会性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性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念珠菌、肺囊虫属、曲霉菌属和组织胞浆菌。侵袭性真菌感染导致了一半以上机会性感染患者的死亡。主要的致命性结果出现在肺孢子虫性肺炎、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。依那西普治疗组类风湿关节炎患者抗核抗体（ANA）（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（依那西普治疗组 15%，安慰剂治疗组 4%）和绿蝇短膜豆分析法（依那西普治疗组 3%，安慰剂治疗组 0%）测得依那西普治疗患者抗双链 DNA 抗体阳性的比例较高。依那西普治疗患者产生抗心磷脂抗体的增加比例与安慰剂组相似。长期使用依那西普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型红斑狼疮或皮肤型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贫血

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

间质性肺疾病

在针对所有适应症的依那西普对照临床试验中，接受依那西普但不伴随甲氨蝶呤治疗的患者的间质性肺疾病发生率（发生比例）为 0.06% （频率为罕见）。在允许依那西

普和甲氨蝶呤联合治疗的对照临床试验中，间质性肺疾病发生率（发生比例）为 0.47%（频率为偶见）。上市后曾报告间质性肺疾病（包括肺炎和肺纤维化），部分结局为死亡。

依那西普和阿那白滞素联合治疗

在对同时接受依那西普和阿那白滞素治疗的患者进行研究时发现与单独使用依那西普相比，同时使用依那西普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（绝对中性粒细胞计数<1000/mm^3）。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】）。

肝酶升高

在对照临床试验双盲期，使用依那西普但不联合使用甲氨蝶呤的患者中，发生肝酶升高不良事件的频率（发生率）为 0.54%（频率为偶见）。而在使用依那西普和甲氨蝶呤联合治疗的对照临床试验的双盲期，发生肝酶升高不良事件的频率（发生率）为 4.18%（频率为常见）。

自身免疫性肝炎

在针对所有适应症的依那西普对照临床试验中，接受依那西普但不伴随甲氨蝶呤治疗的患者的自身免疫性肝炎发生率（发生比例）为 0.02% （频率为罕见）。在允许依那西普和甲氨蝶呤联合治疗的对照临床试验中，自身免疫性肝炎发生率（发生比例）为 0.24%（频率为偶见）。

其他不良反应

依那西普在成人上市后使用中报告的不良反应还包括：淋巴结病、炎症性肠病、胸痛、乙型肝炎再激活、惊厥、感觉异常、皮下结节等。

【禁忌】

对本品中活性成份或其他任何成份过敏者。

脓毒血症患者或存在脓毒血症风险的患者。

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本品治疗。

【注意事项】

一般注意事项

感染

由于依那西普的平均消除半衰期约为 70 小时（范围：7-300 小时），因此在使用依那西普治疗前、治疗中和治疗后，必须对患者的感染情况进行评价。

曾有使用依那西普发生严重感染、脓毒血症、结核病和机会性感染包括侵袭性真菌感染, 李斯特菌属和军团菌属的报告（参见【不良反应】)。这些感染是由细菌、分枝杆菌、真菌、病毒和寄生虫（包括原虫）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风险也应考虑（如地方性真菌病)。

需要对在依那西普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依那西普。暂无对慢性感染的患者使用依那西普的安全性和有效性评估。复发性或慢性感染的患者或存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），当考虑使用依那西普治疗时，应谨慎使用。

结核病（TB）

已有报告使用 TNF 抑制剂（包括依那西普）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复发或新的感染。

在开始使用依那西普治疗前，必须对结核病风险高的患者进行活动性或潜伏性结核病的评估。该评估包括结核病患者的个人信息及详细医疗史、以往与结核病人的接触史和以往和/或目前的免疫抑制治疗法。所有患者需进行恰当的筛选试验，例如结合菌素皮肤试验及胸部 X 线检查（可以参考当地推荐的方法)。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病，则禁止使用依那西普治疗。在依那西普开始治疗前，必须预防潜伏性结核感染。有些治疗前潜伏性结核病检测为阴性的患者，使用依那西普后发展为活动性结核病。使用依那西普过程中医生应监测患者有活动性结核病的体征和症状，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，则在开始使用依那西普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，应慎重考虑使用依那西普治疗的获益/风险平衡。类风湿关节炎患者结核感染的几率会更高。

应告知患者在使用依那西普治疗期间或治疗以后，患者若出现结核病（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。

乙型肝炎再激活

曾有乙型肝炎病毒(HBV)的感染者在接受包括依那西普在内的 TNF 抑制剂治疗时出现乙型肝炎复发的报告。这包括抗-HBc 阳性但 HBsAg 阴性的患者的乙型肝炎再复发报告。患者在开始恩利治疗之前，应进行 HBV 感染检查。对于 HBV 感染检查阳性的患者，推荐咨询乙型肝炎治疗专科医生。对曾感染 HBV 的患者使用依那西普时应谨慎，需监测患者 HBV 感染激活的征兆和症状。从开始治疗到治疗结束后数周，应监测这类患者活动性 HBV 感染的症状和体征。对于抗病毒治疗与 TNF-抑制剂治疗联合治疗感染了 HBV 的患者，目前尚未从实践中取得足够的数据。在发生 HBV 感染的患者中，应停用恩利并开始有效的抗病毒治疗并配合适当的支持治疗。

丙型肝炎恶化

曾有使用依那西普治疗的患者出现丙型肝炎恶化的报告，但是尚不明确依那西普和丙型肝炎恶化的因果关系。

依那西普和阿那白滞素联合治疗

与单独使用依那西普相比，依那西普和阿那白滞素联合治疗与严重感染和中性粒细胞减少风险增高相关。并未证实这种联合疗法可以增加临床效果。因此不推荐依那西普和阿那白滞素联合使用（参见【药物相互作用】和【不良反应】）。

依那西普和阿巴西普（abatacept）联合治疗

在临床研究中，依那西普和阿巴西普（abatacept）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【药物相互作用】）。

过敏反应

由于预填充注射器的针帽中含有乳胶（干燥的天然橡胶），已知或可能对乳胶过敏的人在处理或注射恩利时可能发生超敏反应。

常有报道与依那西普使用相关的过敏反应。过敏反应包括血管性水肿和荨麻疹，严重的此类反应曾有发生。如果出现任何严重过敏或速发严重过敏反应，必须立即停用依那西普并进行适当的治疗。

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（包括依那西普）会影响患者对感染和恶性肿瘤的抵抗力。在一项对 49 名接受依那

西普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。

当患者明显暴露于水痘-带状疱疹病毒时应暂停使用依那西普，并应考虑使用水痘-带状疱疹免疫球蛋白预防治疗。

在免疫抑制或者慢性感染患者中依那西普的安全性和有效性尚不明确。

恶性肿瘤和淋巴组织增殖性疾病

实体瘤和恶性血液病（不包括皮肤癌）

上市后曾有侵犯不同部位的恶性肿瘤的报告（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。上市后观察，使用 TNF-抑制剂的患者有患白血病的报告。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和白血病风险增加，从而使风险评估更为复杂。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。对于有恶性肿瘤病史或发生恶性肿瘤但考虑继续治疗的患者，在考虑其使用 TNF-抑制剂治疗时应警惕使用。

在上市后观察，在使用 TNF-抑制剂（包括依那西普）治疗的儿童，青少年和成年（不大于 22 岁）患者中有致命恶性肿瘤（特别是何杰金氏和非何杰金氏淋巴瘤）的报告（起始治疗≦18 岁）。大多数患者同时使用了免疫抑制剂。大概半数的报告是淋巴瘤。此外还包括其他各种恶性肿瘤以及典型的与免疫抑制相关的罕见的恶性肿瘤。不能除外儿童和青少年使用 TNF-抑制剂治疗发生恶性肿瘤的风险。

皮肤癌

曾报告采用 TNF 抑制剂（包括依那西普）治疗的患者产生恶性黑色素瘤皮肤癌和非黑色素瘤皮肤癌（NMSC）。依那西普治疗患者中十分罕见 Merkel 细胞癌的上市后报告。建议对所有患者，尤其是有患皮肤癌风险的患者，进行定期的皮肤检查。

在依那西普的临床试验中综合对照部分的结果发现，与对照组相比依那西普治疗组患者产生 NMSC 的病例较多，尤其在银屑病患者。

疫苗接种

依那西普治疗过程中严禁接种活疫苗。尚无接受依那西普治疗的患者由于接种活疫苗而发生二次传播感染的资料。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，多数接受依那西普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，但是与未接受依那西普治疗的患者比较，总滴度略低，而极少数患者滴度增加 2 倍，其临床意义尚不明确。

自身抗体形成

依那西普治疗可能会产生自身抗体（参见【不良反应】）。

血液学反应

接受依那西普治疗的患者罕见报告出现全血细胞减少症，十分罕见报告出现再生障碍贫血，一些导致死亡。有血恶液质病史的患者使用依那西普治疗时，应谨慎使用。使用依那西普过程中，所有出现血恶液质或感染征兆（比如持续发热、咽喉痛、淤青、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全血细胞计数在内的检查；如果确诊血恶液质，必须停止使用依那西普。

中枢神经系统事件

罕见报告依那西普治疗的患者出现中枢神经系统脱髓鞘病变（参见【不良反应】）。另外，有罕见的外周脱髓鞘性多发性神经病的报告（包括格林巴利综合征，慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病，脱髓鞘性多发性神经病和多灶性运动神经病）。虽然还没有依那西普用于多发性硬化症患者的临床试验，但其他 TNF 抑制剂对多发性硬化症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，应建议进行包括神经系统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，依那西普与甲氨蝶呤联合使用不会导致非预期的安全性事件，且依那西普与甲氨蝶呤联合使用的安全性特点与依那西普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。依那西普与其他改善病情的抗风湿药物（DMARD）共同使用时，依那西普的长期安全性还未确定。

尚未进行依那西普与银屑病的其他系统疗法或光疗法共同使用的研究。

肾和肝功能损害

根据药代动力学资料（参见【-药代动力学】），肝或肾功能损害患者无需进行剂量

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）患者使用依那西普时，医师应特别谨慎。上市后曾有使用依那西普的患者在有或无明显促发因素的情况下出现充血性心力衰竭加重的报告。也有罕见 (< 0.1%) 的新发充血性心力衰竭 (CHF)的报告，包括没有已知既存的心血管疾病的患者发生充血性心力衰竭 (CHF)的报告。其中一些患者年龄小于 50 岁。两项用于评价依那西普治疗充血性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依那西普治疗的患者可能存在加重充血性心力衰竭的倾向。

酒精性肝炎

在一项 II 期随机安慰剂对照的研究中，对 48 例患有中度或重度酒精性肝炎 [终末期肝病模型（MELD）的平均评分=25] 的住院病人进行依那西普或安慰剂治疗。结果显示，依那西普治疗无效，并且治疗 6 个月后，依那西普用药组的死亡率明显较高。依那西普治疗组的感染发生率也较高。所以，不推荐酒精性肝炎病人使用依那西普治疗。对于患有中度或重度酒精性肝炎的患者使用依那西普治疗时，医生应谨慎使用。

Wegener 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 名成年患者接受依那西普和标准疗法（包括环磷酰胺、甲氨蝶呤和糖皮质激素），结果并未显示依那西普治疗 Wegener 氏肉芽肿有效。依那西普治疗组出现各种类型非皮肤恶性肿瘤的发生率显著高于对照组。不推荐使用依那西普治疗 Wegener 氏肉芽肿。

治疗糖尿病患者的低血糖

曾有患者使用糖尿病治疗药物后使用依那西普发生低血糖症的报告，其中一些患者不得不减少使用抗糖尿病的药物。

对驾驶和机械操作能力的影响

恩利对驾驶和机器操作能力没有影响或影响可忽略不计。

钠含量

由于单位剂量本品的钠含量低于 1 mmol（23 mg），低钠饮食的患者可被告知该药物基本上是“无钠”的。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄妇女

育龄妇女需考虑采用合适的避孕，避免在依那西普治疗期间或中止治疗后三周内怀孕。

怀孕期

依那西普可通过胎盘屏障。并且怀孕期间接受依那西普治疗的女性患者，其所生的婴儿血清中已检测到依那西普。其临床影响尚不清楚，但是婴儿可能会有更高的感染风险。在母亲接受最后一剂依那西普后的 16 周内，一般不推荐对婴儿接种活疫苗。

在大鼠和家兔中进行的发育毒性研究中未发现依那西普对胎崽的损害。两项观察性队列研究针对依那西普对于妊娠结果的作用进行了研究。在一项观察性研究中，相对于没有使用过 TNF 抑制剂（包括依那西普和其他 TNF 抑制剂（n=164））的妊娠，在妊娠最初三个月使用过依那西普的患者（n=370）观察到了更高的重大出生缺陷发生率（调整优势比 2.4，95% CI：1.0-5.5）。重大出生缺陷的类型与那些在一般人群中最常报告的类型一致，且没有发现特定的畸变规律。自然流产、死产或微小畸形的发生率未见有变化。另一项观察性多国注册研究对在妊娠最初 90 天暴露于依那西普的女性（n=425）与暴露于非生物性药物的女性（n=3497）的不良妊娠结果的风险进行了比较，未发现主要出生缺陷的风险升高（粗比值比[OR] = 1.22，95% CI：0.79 - 1.90；在对国家、孕产妇疾病、产次、孕妇年龄以及妊娠早期吸烟状况的因素进行校正后，校正 OR = 0.96；95% CI：0.58 - 1.60）。此研究也显示妊娠期间暴露于依那西普的女性分娩的婴儿在轻微出生缺陷、早产、死产或出生第一年感染方面的风险并没有升高。妊娠期间，依那西普仅可在必需情况下使用。

哺乳期的使用

有报道依那西普皮下注射后可从人的乳汁中分泌。皮下注射给予哺乳期大鼠后，依那西普可以通过乳汁排泄，且可以在胎仔血清中检测到依那西普。由于许多药物和免疫球蛋白可由人乳汁分泌，因此哺乳期妇女需考虑是否停止哺乳或停用依那西普。必需充分考虑哺乳对婴幼儿的益处和治疗对患者的益处。

生殖能力

还没有关于依那西普的围产期和产后毒性以及依那西普对生育力和生殖能力的影响的临床前数据。

【儿童用药】

不适用

【老年用药】

无需根据患者年龄进行剂量调整。

由于老年人群中感染的发生率总体偏高，因此在治疗老年患者时应谨慎。

【药物相互作用】

依那西普和阿那白滞素联合治疗

与单独使用依那西普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，与单独使用依那西普的患者相比，接受基础甲氨蝶呤治疗的患者同时使用依那西普和阿那白滞素后，严重感染（7%）和中性粒细胞减少的发病率增高 (参见【注意事项】和【不良反应】)。尚未证实依那西普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。

依那西普和阿巴西普（abatacept）联合治疗

在临床研究中，依那西普和阿巴西普（abatacept）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】)。

依那西普和柳氮磺胺吡啶联合治疗

在临床试验中，接受确定剂量柳氮磺胺吡啶治疗的成年患者合并使用依那西普后，与单用依那西普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。当考虑和柳氮磺胺吡啶联合治疗时医生应小心使用。

无药物相互作用

临床试验发现，依那西普与糖皮质激素、水杨酸盐类药物（除柳氮磺胺吡啶外）、非甾体抗炎药（NSAIDs）、镇痛药或甲氨蝶呤合并使用时未见药物相互作用。（疫苗使用参见【注意事项】）

未发现与甲氨蝶呤，地高辛或华法林合并用药时出现有临床意义的药代动力学药物-药物相互作用。

【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依那西普的剂量限制性毒性。尚未建立依那西普的最大耐受剂量。以 16 mg/m^2（~25 mg）每周两次皮下注射给药后观测到类风湿关节炎患者的最大静脉负荷剂量为 32 mg/m^2。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 62 mg 依那西普后未出现不良反应。目前尚未发现依那西普的解毒剂。

【临床试验】

本节内容所展示的数据分别来自 4 个在成年类风湿关节炎患者中进行的随机对照临床试验和 4 个在成年强直性脊柱炎患者中进行的临床试验。

成人类风湿关节炎

一项随机、双盲、安慰剂对照的研究对依那西普的有效性进行了评估。该研究评价了 234 位活动性类风湿关节炎患者，这些患者至少使用了一种但不超过四种改善病情的抗风湿药物（DMARD）治疗无效，连续 6 个月每周 2 次皮下注射给予 10mg 或 25mg 依那西普或安慰剂。将这项对照试验的结果以美国风湿病学会（ACR）反应标准对类风湿关节炎改善的百分比进行呈现。

在治疗第 3 个月和第 6 个月，依那西普治疗患者的 ACR20 和 ACR50 反应高于安慰剂对照组（第 3 个月和第 6 个月依那西普的 ACR20 分别为 62%和 59%，安慰剂的 ACR20 分别为 23%和 11%，依那西普的 ACR50 分别为 41%和 40%，安慰剂的 ACR50 分别为 8%和 5%；在所有时间点依那西普与安慰剂的 ACR20 和 ACR50 反应进行比较的 $p<0.01$）。接受依那西普治疗的患者中约有 15％在 3 个月和 6 个月时达到 ACR70，与之相比，安慰剂治疗组的患者则少于 5％。依那西普治疗组的患者中，临床疗效一般在开始治疗后 1-2 周内出现，基本上总会在 3 个月内出现。试验可见剂量效应关系，10mg 剂量的疗效

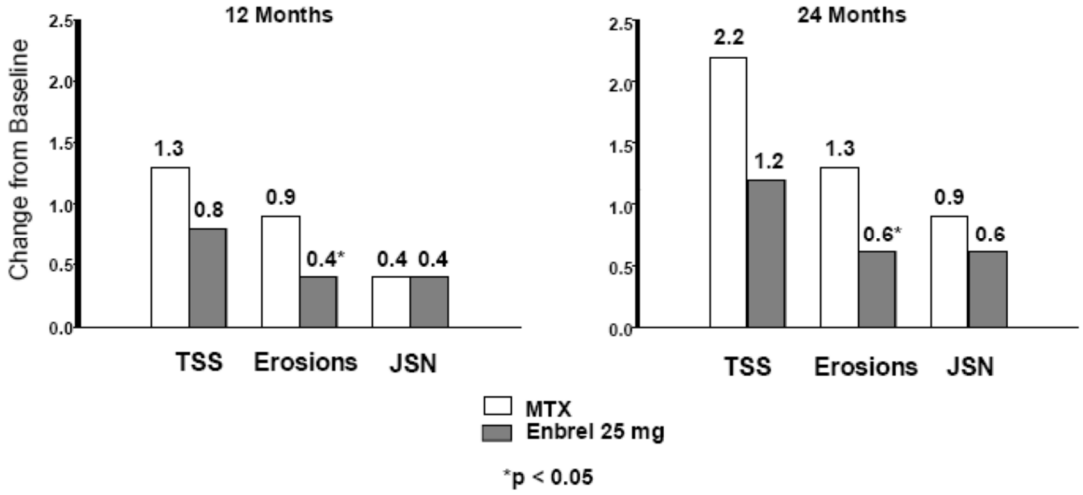
介于安慰剂与 25mg 之间。对于 ACR 标准中所有指标以及 ACR 中没有涉及的其他 RA 指标，如晨僵，依那西普都明显优于安慰剂。试验中每三个月要进行一次健康评价问卷（HAQ），对包括残疾、生活力、精神健康状态、一般健康状态以及关节炎相关的健康状况子项进行评价。与安慰剂组相比，依那西普治疗的患者在第 3 个月和 6 个月时，HAQ 的所有亚项均有所改善。

依那西普停药后，关节炎症状一般在一个月内再次出现。停药达 24 个月后再次使用依那西普治疗，根据开放性研究结果，这些患者能和未中断用药的患者取得一致的临床疗效。在接受依那西普连续治疗的开放性延长期治疗的患者中，已经观察到长达 10 年的持续疗效。

在一项随机、活性药对照的研究中对依那西普与甲氨蝶呤有效性进行了比较，该试验以盲性放射相评价作为主要终点，在 632 位从未接受过甲氨蝶呤治疗的活动性类风湿关节炎成人患者中（病程<3 年）进行。连续 24 个月每周两次皮下注射 10mg 或 25mg 的依那西普，甲氨蝶呤的剂量在试验的前 8 周从每周 7.5mg 逐渐增加到每周 20mg，并持续到 24 个月。25mg 依那西普组在治疗 2 周内包括活动性发作在内的临床改善效果与先前进行的试验相同，并持续到 24 个月。在用药前患者中度失能，平均 HAQ 值为 1.4 到 1.5。25mg 依那西普治疗 12 个月后获得实质性改善，约 44％的患者 HAQ 达到正常值（小于 0.5）。这个效果可以维持到研究的第二年。

在此研究中，关节结构性损伤采用放射相评价，以 Sharp 总分（TSS）及组成部分即侵蚀（Erosions）评分、关节间隙狭窄（JSN）评分的变化表示。获得手/腕和脚部在基线、第 6 个月、12 个月、24 个月的放射学图像。10mg 依那西普对关节结构性损伤的效果始终低于 25mg 的依那西普。25mg 依那西普在 12 个月和 24 个月的侵蚀评分都明显优于甲氨蝶呤。甲氨蝶呤和 25mg 依那西普的 TSS 和 JSN 得分无显著的统计学差异。结果见下图。

放射相变化：RA 患者（病程<3 年）中依那西普与甲氨蝶呤的比较



另外一项活性对照的随机双盲试验中在 682 名成年类风湿关节炎患者中（病程从 6 个月至 20 年，平均 5 年，并对 MTX 外至少一种 DMARD 治疗不佳）比较了依那西普单独用药（25mg 每周 2 次）、甲氨蝶呤单独用药（7.5-20mg 每周 1 次，平均 20mg）以及依那西普和甲氨蝶呤联合用药的临床有效性、安全性和放射学进展。

与依那西普单独用药或甲氨蝶呤单独用药相比，依那西普/甲氨蝶呤联合用药治疗组患者在第 24 和 52 周达到 ACR20、ACR50、ACR70 的比例以及 DAS 和 HAQ 评分改善显著提高（详见下表）。治疗 24 个月以后，与依那西普单独用药或甲氨蝶呤单独用药相比，依那西普/甲氨蝶呤联合用药的优势也较为显著。

12 个月的临床有效性结果：比较依那西普、甲氨蝶呤以及依那西普/甲氨蝶呤合用治疗病程为 6 个月-20 年的 RA 患者

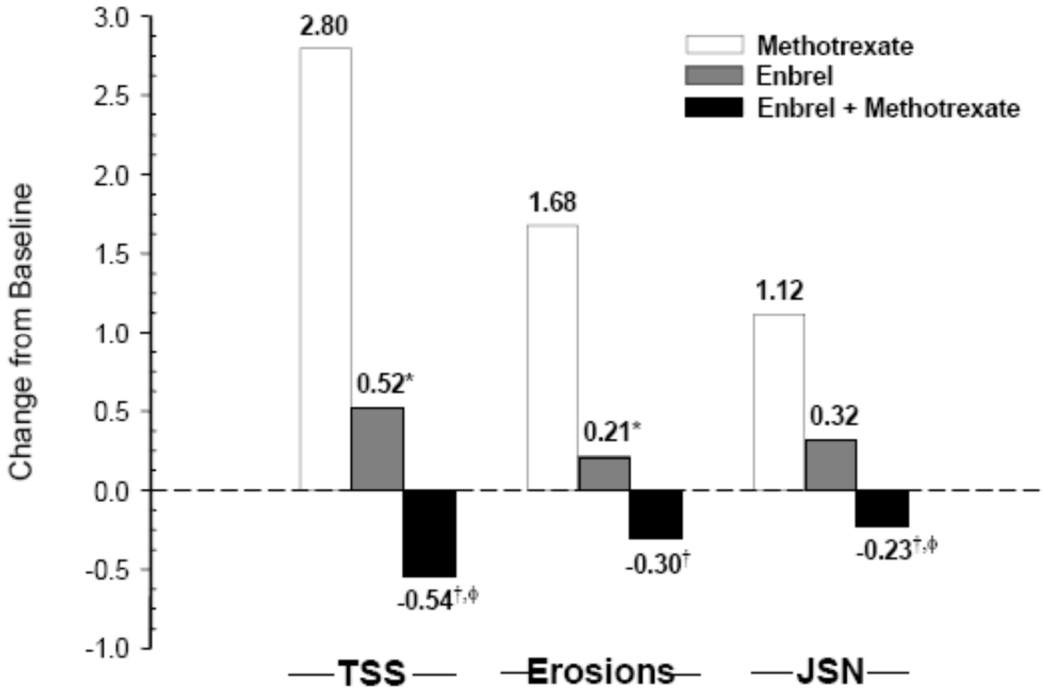
终点	甲氨蝶呤（N＝228）	依那西普（N＝223）	依那西普/甲氨蝶呤（N＝231）
ACR 反应 [a]			
ACR 20	58.8%	65.5%	74.5%[†,ф]
ACR 50	36.4%	43.0%	63.2%[†,ф]
ACR 70	16.7%	22.0%	39.8%[†,ф]
DAS			
基线评分 [b]	5.5	5.7	5.5
第 52 周评分 [b]	3.0	3.0	2.3[†,ф]
缓解 [c]	14%	18%	37%[†,ф]
HAQ			
基线	1.7	1.7	1.8
第 52 周	1.1	1.0	0.8[†,ф]

a：试验中未完成 12 个月治疗的视为无反应者。

b：DAS 评分均值。
c：将 DAS<1.6 视为缓解。
配对比较 p 值：依那西普+甲氨蝶呤 vs 甲氨蝶呤†=p<0.05；依那西普+甲氨蝶呤 vs 依那西普 ϕ=p<0.05。

12 个月时，依那西普单药治疗比 MTX 单药治疗的放射相进展较小。与依那西普组或 MTX 单独用药相比，依那西普/MTX 联用后放射相进展得到显著改善（参见下图）。

放射相进展：比较依那西普、甲氨蝶呤以及依那西普/甲氨蝶呤合用治疗病程为 6 个月-20 年的 RA 患者（治疗 12 个月的结果）



配对比较 p 值：依那西普 vs 甲氨蝶呤*= p<0.05；依那西普+甲氨蝶呤 vs 甲氨蝶呤†=p<0.05；依那西普+甲氨蝶呤 vs 依那西普 ϕ=p<0.05。

治疗 24 个月后，与依那西普组或 MTX 单独用药相比，依那西普/MTX 联用后放射性进展也得到显著改善。同样依那西普单药治疗也优于 MTX 单药治疗。

在一项分析中，将试验中由于任何原因脱落的患者均视为发生进展，治疗 24 个月时与单独使用依那西普或甲氨蝶呤相比，依那西普与甲氨蝶呤合并使用后未出现进展（TSS 改变≤0.5）的患者比例较高（分别为 62%，50%和 36%；p<0.05）。依那西普和甲氨蝶呤单独使用之间也具有显著性差异（p<0.05）。试验中完成全部 24 个月治疗的患者

中，无进展率分别为 78%、70%和 61%。

一项在 420 位活动性 RA 患者中进行的双盲、安慰剂对照的临床研究中评价 50mg 依那西普（25mg×2，皮下注射）每周一次给药的安全性和有效性。在此项研究中，给予 53 名受试者安慰剂、给予 214 名受试者 50mg 依那西普每周 1 次以及给予 153 名受试者 25mg 依那西普每周 2 次。在第 8 周，两种依那西普治疗方案对改善 RA 指征和症状的安全性和有效性相当；第 16 周的数据并未显示两种治疗方案具有可比性（非劣效）。

成人强直性脊柱炎

在 3 项随机、双盲的研究中评价了依那西普治疗强直性脊柱炎的疗效，给药方案为每周 2 次给予 25mg 依那西普或安慰剂，试验总共入组 401 例患者，其中 203 例给予依那西普治疗。三个试验中最大的一个试验，入组的患者年龄在 18 岁到 70 岁之间（n=277），患有活动性的强直性脊柱炎，其定义为：平均晨僵持续时间和严重程度的视觉模拟评分（VAS）须≥30 分，且有如下 3 项其它指标中的 2 项的 VAS 评分须≥30 分：患者总体评价、夜间疼痛和背部总疼痛的 VAS 均值以及 10 项 Bath 强直性脊柱炎功能指数（BASFI）问卷的平均评分。使用 DMARDs、NSAIDs 或皮质类固醇治疗的患者可在研究期间继续使用这些药物的稳定剂量。试验排除脊椎完全强直的患者。138 例患者持续 6 个月每周两次皮下注射 25 mg 依那西普或安慰剂治疗（剂量设定是依据在 RA 患者中进行的剂量摸索试验确定的）。

主要疗性指标是强直性脊柱炎评估指标（ASAS20）4 项中至少有 3 项（包括患者的总体评价、背痛、BASFI 和炎症）的改善≥20%（ASAS 20），且无剩余指标的恶化。ASAS 50 和 70 反应者适用相同的标准，即分别有 50％的改善或 70％的改善。

与安慰剂相比，在开始治疗后两周，依那西普治疗患者的 ASAS20、ASAS50 和 ASAS 70 得到显著改善。

安慰剂对照试验中强直性脊柱炎患者的反应

	患者比例	
强直性脊柱炎患者的反应	**安慰剂 N＝139**	**依那西普 [a] N＝138**
ASAS 20 反应		
2 周	22	46[a]
3 个月	27	60[a]
6 个月	23	58 [a]

ASAS 50 反应		
2 周	7	24 [a]
3 个月	13	45 [a]
6 个月	10	42 [a]
ASAS 70 反应		
2 周	2	12[b]
3 个月	7	29[b]
6 个月	5	28[b]
a：p<0.001，依那西普与安慰剂比较		
b：p=0.002，依那西普与安慰剂比较		

在接受依那西普治疗的强直性脊柱炎患者在第一次访视时（第 2 周）即出现临床反应，并在 6 个月的治疗期间一直保持不变。基线期接受药物联合治疗的和不联合用药的患者，临床疗效相似。

在两个较小的强直性脊柱炎试验中也获得了类似的结果。

第 4 项双盲、安慰剂对照的试验中入组了活动期强直性脊柱炎患者 356 例，评价给药方案为 50mg（25×2）每周 1 次皮下给药与 25mg 每周 2 次皮下给药的安全性和有效性。50mg 每周 1 次与 25mg 每周 2 次给药的安全性和有效性特点相似。

【国内临床试验】

国内开展了两项针对活动性类风湿关节炎（RA）和强直性脊柱炎（AS）的注册临床试验。第一项临床试验是为期 24 周的随机、多中心、安慰剂对照研究，评价依那西普在未能对甲氨蝶呤有效应答的中国活动性类风湿关节炎（RA）受试者中的疗效和安全性（0881A1-319-CN）。该研究比较正在接受甲氨蝶呤（MTX）治疗的 RA 患者，每周一次皮下注射 50mg 依那西普与安慰剂的疗效和安全性，包括 12 周双盲治疗阶段和 12 周安全性开放研究阶段。双盲期共入组 156 例患者，其中依那西普+MTX 组 77 例，安慰剂+MTX 组 79 例；共 149 例受试者完成双盲期治疗， 146 例完成开放期治疗。

经过 12 周治疗，依那西普+MTX 组有 62.3%（48/77 例）的受试者达到 ACR20（主要终点），其可信区间为[51.5~73.2%]，比安慰剂+MTX 组（22.8%）高约 40%，比例差值的 95%可信区间为[25~54%]。给药第 4 周时，两组间的比例差值为 23%，其 95%可信区间为[9~36%]。此结果具有显著的意义，表明依那西普+MTX 起效迅速，与安慰剂+MTX 相比显著改善 RA。超过 24 周的给药证明，依那西普+MTX 的安全性与耐药性与之前的全球临床研究结果保持一致。

另一项是为期 12 周针对中国强直性脊柱炎（AS）受试者的随机、双盲、多中心、安慰剂对照临床研究，包括 6 周双盲治疗阶段和 6 周的开放性治疗阶段（0881A1-322-CN）。双盲治疗期，受试者随机接受 50mg 依那西普或安慰剂每周一次皮下给药。

共入组 152 例受试者，其中依那西普组 74 例，安慰剂组 78 例；147 例受试者完成开放治疗。经过 6 周治疗，依那西普组有 86.5%（64/74 例）受试者达到 ASAS20[主要终点]，其 95%可信区间[78.7~94.3%]，比安慰剂组高 57%，比例差值的 95%可信区间为[44.2~69.8%]。给药第 2 周时，两组间获得反应的患者比例差为 45.3%，95% 可信区间为[31.8%~58.8%]，具有显著意义，表明依那西普起效迅速，与安慰剂相比显著改善强直性脊柱炎。12 周的给药证明，依那西普+MTX 的安全性与耐药性与全球临床研究结果保持一致。

【药理毒理】

药理作用：类风湿关节炎和强直性脊柱炎的关节病理多数是由前炎性分子介导的，这些分子与一个由肿瘤坏死因子（TNF）控制的网络相联系。TNF 是类风湿关节炎炎性反应中一个主导作用的细胞因子。在强直性脊柱炎患者的血清和滑膜组织也可以发现 TNF 水平升高。依那西普是细胞表面 TNF 受体的竞争性抑制剂，可以抑制 TNF 的生物活性，从而阻断了 TNF 介导的细胞反应。依那西普可能还参与调节由 TNF 诱导或调节的其它下游分子（如：细胞因子、黏附分子或蛋白酶）控制的生物反应。

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 自然状态下都以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，它们的生物活性依赖于与细胞表面 TNFR 的交联。与受体单体相比，可溶性受体二聚体（如：依那西普）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 区域作为融合元件以使构建的二聚体受体得到更长的血清半衰期。

毒性研究：在依那西普的毒理学研究中没有明显的剂量限制性毒性或靶器官毒性。一系列离体和在体研究认为依那西普没有遗传毒性。由于在啮齿类动物出现了中和抗体，所以未进行依那西普的致癌性研究和对生育力及围产期毒性的标准评估。

小鼠和大鼠单次皮下注射 2000mg/kg 或单次静脉注射剂量 1000mg/kg 后，依那西普

未产生致死性或显著的毒性体征。猕猴持续 4 周或者 26 周每周两次，每次 15mg/kg（该剂量下 AUC 比人体推荐剂量 25mg 时测得的 AUC 高 27 倍以上）后，未发现剂量限制性毒性或靶器官毒性。

【药代动力学】

依那西普的血清浓度以 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。

吸收

依那西普从皮下注射的部位缓慢吸收，在单次剂量后约 48 小时达峰值浓度。绝对生物利用度为 76%。在每周两次剂量情况下，预期稳态浓度约为单次剂量后观察值的两倍。单次皮下注射 25mg 依那西普后，健康志愿者中测得的平均血清峰值浓度为 1.65±0.66 μg/ml，曲线下面积为 235±96.6μg.hr/ml。50 mg 依那西普每周一次（n=21）和 25 mg 依那西普每周二次（n=16）治疗的类风湿关节炎患者中的稳态平均血清浓度情况为：C_{max} 分别为 2.4 mg/l 和 2.6 mg/l；C_{min} 分别为 1.2 mg/l 和 1.4 mg/l；部分 AUC 分别为 297 mgh/l 和 316 mgh/l。在健康志愿者的开放、单剂、2 种治疗、交叉试验中，依那西普单剂 50 mg/ml 注射与二支 25 mg/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，50 mg 依那西普每周一次（N= 154）和 25 mg 每周二次（N = 148），依那西普稳态 AUC 分别为 466 μg.hr/ml 和 474 μg.h/ml。

分布

依那西普的浓度时间曲线为双指数曲线。依那西普的分布体积中间值为 7.6L，而稳态分布体积为 10.4L。

清除

依那西普从体内清除缓慢。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，依那西普的药代动力学在类风湿关节炎、强直性脊柱炎患者中类似。

男性和女性之间无明显药代动力学差异。

线性

未正式对剂量反应比例进行测定，但在观察的剂量范围内，未发现明显的清除率饱和现象。

特殊人群

肾脏损害

虽然在给予患者与志愿者注射放射标记的依那西普后，可以在尿液中测得放射性的排出，但是未观察到急性肾脏功能衰竭的患者出现血清依那西普浓度升高。肾脏损害无需进行剂量调整。

肝损伤

未观察到急性肝脏功能衰竭的患者出现血清依那西普浓度升高。肝损伤无需进行剂量调整。

老年患者

群体依那西普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 岁以下的患者相同。

【贮藏】

本品使用前于 2 – 8°C 冰箱内贮存。不得冷冻。

将依那西普注射液在包装盒保存以便避光。

【包装】

每盒包装中包括 4 支依那西普注射液（规格：0.47ml：25mg）。

每盒包装中包括 2 支依那西普注射液（规格：0.94ml：50mg）。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准 JS20210039, 且符合《中国药典》2020 年版要求.

【进口药品注册证号】

(1) 0.47ml:25mg: S20170048；

(2) 0.94ml:50mg: S20170049

【上市许可持有人】

名称：Pfizer Europe MA EEIG

注册地址：Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles，比利时

【生产企业】

企业名称：Pfizer Manufacturing Belgium NV

生产地址：Rijksweg 12, 2870 Puurs，比利时

包装企业：Pfizer Manufacturing Belgium NV

包装地址：Rijksweg 12, 2870 Puurs，比利时

【境内联系人 】

名称：辉瑞投资有限公司

注册地址：上海市南京西路 1168 号中信泰富广场 36 层

邮政编码：200041

电话： 400 910 0055

网址：www.pfizer.com.cn

依那西普注射液的使用说明

这章节分为以下部分

介绍

第 1 步：注射前的准备

第 2 步：选择注射部位

第 3 步：注射依那西普溶液

第 4 步：用具处理

介绍

以下是如何准备和注射本品的使用说明。请仔细阅读以下说明，并按使用说明逐步进行操作。您的医生或他/她的助手将就自行注射或为儿童注射的相关技术为您提供指导。在熟悉掌握如何准备和进行注射之前，请勿自行注射。

本品不能与其它任何药物混合使用。

第 1 步：注射前的准备

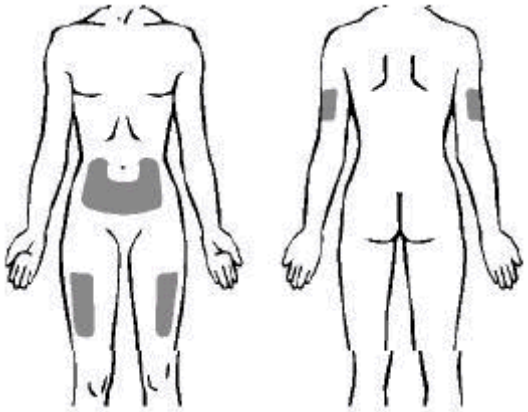
1. 选择一个干净、光线充足、平坦的工作表面。
2. 将装有依那西普的预填充注射器纸盒拿出冰箱并将其放在平坦的工作表面上。取出一支预填充注射器和一个酒精棉球，并将其放在工作表面上。不得摇晃预填充依那西普注射器。将装有剩余预填充注射器的纸盒放回冰箱（保存温度为 2℃-8℃）。如果您有任何与贮存有关的问题，请联系您的医生、护士或药剂师，以便得到进一步的相关指导。
3. 检查预填充注射器的有效期。如果过期，则不得使用，请联系您的药剂师以便获得帮助。
4. 将依那西普预填充注射器在室温静置 15 到 30 分钟，使依那西普溶液达到室温。静置时**严禁**取下针帽。切勿使用任何其它方式加热依那西普（如：不得在微波炉或热水中加热）。
5. 准备注射时所需其它用具，包括一个酒精棉球、一个普通棉球或纱布。
6. 使用肥皂和温水清洗双手。
7. 确保预填充注射器内的溶液为透明溶液，无色或浅黄色或浅棕色，且基本无可见颗粒物。否则，不得注射此溶液，应使用另外一个依那西普预填充注射器，并联系您的药剂师以便获得帮助。

第 2 步：选择注射部位

1. 依那西普预填充注射器的三个推荐注射部位包括：（1）大腿中部前侧；（2）腹部，

除肚脐周围 5 cm 内的区域；（3）上臂的外部区域（参见图 1）。如果您自己注射，则不应使用上臂的外部区域。

图 1



前面　　后面

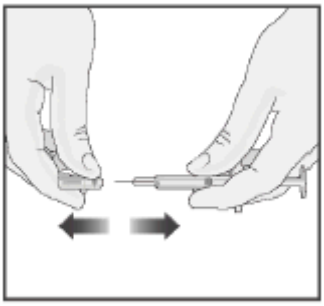
2. 每次注射时，应使用和上次不同的注射部位，与上次的注射部位至少相距 3 cm。**严禁**在皮肤触痛、瘀伤、发红或发硬的区域进行注射。避免在有疤痕或萎缩纹区域注射。
3. 如果您或您的孩子患有银屑病，应尽量避免将药物直接注射到任何隆起、增厚、发红或有鳞片的皮肤斑点（“银屑病皮肤病灶”）内。

第 3 步：注射依那西普溶液

1. 使用一个酒精棉球按圆周运动的方式将要注射依那西普的部位擦拭干净。在注射之前**严禁**再次碰触此注射区域。
2. 在平坦工作表面上拿起预填充注射器。按平直方向用力将针帽从注射器上取下（参见图 2）。操作时要小心，不能弯折或扭转针头帽，以防损坏针头。

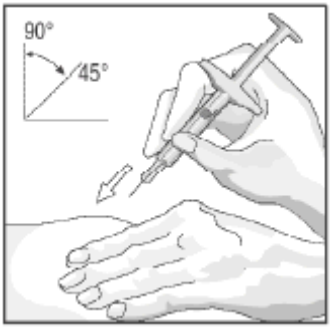
   取下针帽后，针头末端可能有一滴液体，这属于正常现象。不得触摸针头或使针头接触任何表面。不得触摸或碰撞注射器内芯，否则会使液体泄漏。

图 2



3. 当擦拭过的区域变干之后，一支手轻轻地捏住并固定该区域边缘的皮肤。另一支手持注射器，像拿铅笔那样。
4. 按 45-90°的角度快速地将针头插入皮肤。您可以根据经验找到注射时您感觉最为舒服的角度（参见图 3）。针头插入到皮肤中时，不能太慢或太用力。

图 3



5. 当针头完全插入皮肤后，松开捏住的皮肤。用手在注射器的底部将其固定住，使其平稳。然后推动注射器内芯，以缓慢而且稳定的速度将所有溶液注射到皮肤中（参见图 4）。

图 4

6. 当注射器排空后，将针头从皮肤中拔出，保持针头拔出时的角度与插入时的角度相同。注射部位可能会有轻微出血。您可以使用一个棉球或纱布按住注射部位 10 秒。**严禁**摩擦注射部位。如有必要，您可以使用创可贴将注射部位盖好。

第 4 步：用具处理

- 预填充注射器为一次性使用注射器。注射器和针头均**不得**再次使用。**严禁**重新包装针头。按照您的医生、护士或药剂师的指导来处理针头和注射器。
  如果您有任何问题，请向熟悉依那西普的医生、护士或药剂师咨询。

Document Approval Record

Document Name:	LLD Etanercept - Enbrel PFS- CHN - Chinese(Simplified)
Document Title:	LLD Etanercept - Enbrel PFS- CHN - Chinese(Simplified)

Signed By:	Date(GMT)	Signing Capacity
Wei, Li	12-Mar-2024 07:43:30	Regulatory Affairs Approval
Fan, Yi Qiang	12-Mar-2024 09:34:35	Manager Approval