

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

【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

汉语拼音：Zhusheyong Chongzu Ren Erxing Zhongliuhuaisiyinzi Shouti-Kangti
Ronghedanbai

商品名：益赛普

英文名：Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- α Receptor II :IgG Fc Fusion
Protein for Injection

【成份】

主要组成成分每支含重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白（rhTNFR:Fc）12.5 毫克或 25 毫克，甘露醇 40 毫克，蔗糖 10 毫克，三羟甲基氨基甲烷 1.2 毫克。

【性状】

本品为白色冻干粉针剂，加水溶解后溶液为无色或微带黄色的澄清、透明液体。

【适应症】

用于治疗：1. 中度及重度活动性类风湿关节炎；
2. 18 岁及 18 岁以上成人中度至重度斑块状银屑病；
3. 活动性强直性脊柱炎。

【规格】

本品有两种规格：12.5mg/支，活性为 1.25×10^6 AU/支；25mg/支，活性为 2.50×10^6 AU/支。

【用法用量】

皮下注射，注射部位可为大腿、腹部或上臂。成人推荐剂量为每次 25mg，每周二次，每次间隔 3-4 天。注射前用 1 毫升注射用水溶解，溶解后密闭环境可于 2-8℃ 冷藏 72 小时。

【不良反应】

常见不良反应是注射部位局部反应，包括轻至中度红斑、瘙痒、疼痛和肿胀等，注射部位反应通常发生在开始治疗的第一个月内，在随后的治疗中发生频率降低。注射部位反应平均持续 3-5 天。其它不良反应包括头痛、眩晕、皮疹、失眠、咳嗽、腹痛、上呼吸道感染、血压升高、外周血淋巴细胞比例增多、鼻炎、发热、关节酸痛、肌肉酸痛、困倦、面部肿胀、转氨酶升高等。大部分无需处理。

据国外文献报道,国外同类产品的不良反应还有如下报道:

感染

最常见的感染是上呼吸道感染。在国外一项安慰剂对照试验中，严重感染的发生率没有明显升高。开放性试验中严重感染的发生率和对照试验中的发生率比较也基本相似。发生严重感

染的患者除了患有 RA 外，还合并有其它问题（如糖尿病、充血性心衰、活动性或慢性感染）。国内临床试验中没有发生严重感染的报道。

自身抗体

在国外的临床试验中，接受重组人 II 型肿瘤坏死因子受体一抗体融合蛋白治疗的患者中有 ANA、抗双链 DNA 抗体新发阳性的报道。和甲氨蝶呤（MTX）组比较，新发自身抗体无明显差别。但长期应用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体一抗体融合蛋白对自身免疫性疾病的影响还不清楚。

恶性肿瘤

国外在接受重组人 II 型肿瘤坏死因子受体一抗体融合蛋白治疗的患者中，观察到有极个别淋巴瘤发生，发生率的高低和类风湿关节炎病情严重程度有关。另外还有少量其它类型肿瘤发生，最常见的是结肠、乳腺、肺和前列腺肿瘤，发生率和类型同正常人群类似。

【禁忌】

败血症、活动性结核病患者、对本品或制剂中其他成分过敏者禁用。

【注意事项】

1. 国外上市同类品种的使用中发生过严重的感染（败血症、致死和危及生命的感染），因此，如果患者有反复发作的感染病史或者有易导致感染的潜伏疾病时，在使用本品时应极为慎重。
2. 在使用本品过程中患者出现上呼吸道反复感染或有其他明显感染倾向时，应及时到医院就诊，由医生根据具体情况指导治疗。
3. 当发生严重感染如糖尿病继发感染、结核杆菌感染等时，患者应暂停使用本品。
4. 在使用本品的过程中，应注意过敏反应的发生，包括血管性水肿、荨麻疹以及其他严重反应，因此，一旦出现过敏反应，应立刻中止本品的治疗，并予适当处理。
5. 由于肿瘤坏死因子可调节炎症及细胞免疫反应，因此在使用本品时，应充分考虑到可能会影响患者的抗感染及恶性肿瘤的作用。
6. 目前尚无接受本品的患者在接种活疫苗后造成传播感染的的数据，但在本品期间不可接种活疫苗。
7. 在同类品种上市后报道中发现有可能导致充血性心衰的病人病情恶化，因此，对于有充血性心衰的患者在使用本品时应极为慎重。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

不建议孕妇及哺乳期妇女使用。

【儿童用药】

尚无 2 岁以下儿童用药资料。国外报道儿童（4 至 17 岁）用药剂量为每周 0.8mg/kg。每周剂量推荐分二次，每次间隔 3-4 天。

【老年用药】

国外文献报道，197 例 65 岁以上的老年患者进行了临床试验，在安全性及有效性方面，与青壮年患者没有显著性差别。由于在老年患者中通常易发生感染，因此在治疗中应予以注意。

【药物相互作用】

目前尚无明确的药物相互作用资料。

【药物过量】

人对 rh TNFR:Fc 的最大耐受剂量尚未确定。国外文献报道，在对健康志愿者进行的内毒素血症研究中，以单剂量 60mg/m² 静脉注射未见剂量限制的毒性。在一组类风湿关节炎临床试验中，一位患者误用 rhTNFR:Fc 62mg/m² 每周两次皮下注射，连续 3 周，并未见不良反应发生。

【临床试验】

在 238 例中、重度活动性类风湿性关节炎患者参加的随机双盲、甲氨蝶呤对照、多中心临床研究中，患者接受了 24 周的治疗，其中试验组接受益赛普 25mg/次，每周 2 次皮下注射治疗，对照组接受口服甲氨蝶呤治疗。疗效评价采用 ACR20/50/70 疗效评定标准。结果显示，在治疗 2 周后益赛普组 ACR20 有效率为 35.59%，疗效明显优于对照组 (P<0.05)。治疗 12 周后，益赛普组 ACR20 有效率为 66.10%，疗效明显优于对照组 (P<0.05)。治疗 24 周后，益赛普组 ACR20 有效率为 80.39%，ACR70 有效率也优于对照组 (P<0.05)。主要的药物不良反应有注射部位反应、皮疹、转氨酶升高、感染等，感染发生率在两组中比较没有显著性差异。

在 144 例中、重度斑块状银屑病患者参加的随机双盲、甲氨蝶呤对照、多中心临床研究中，患者接受了 12 周的治疗，其中试验组接受益赛普 25mg/次，每周 2 次皮下注射治疗，对照组接受口服甲氨蝶呤治疗。疗效评价采用 PASI、PGA、DLQI 及患者对病情整体评分，疗效分析采用 PASI50/75/90 评分。结果显示，从第 4 周开始益赛普的治疗效果明显优于对照组。到治疗第 12 周时，益赛普组的患者达到 PASI50/75/90 的比例为：93.33%、83.33%、56.67%，疗效明显优于对照组 (P<0.05)。治疗 12 周后，患者对益赛普都能很好的耐受。不良反应发生率低，程度轻，和对照组比较没有差异。

在 141 例活动性强直性脊柱炎患者参加的随机双盲、安慰剂对照、多中心的临床研究中，患者接受 12 周的治疗，其中分为 2 个阶段：在前 6 周的双盲对照治疗阶段，试验组患者接受益赛普 25mg/次，每周 2 次皮下注射，对照组使用安慰剂。该阶段结束后进入后 6 周开放治疗阶段，两组都使用益赛普，药量同上。疗效评价采用 ASAS20 评价标准。结果显示，在双盲对照阶段，治疗 2 周和 6 周时益赛普组 ASAS20 的比例为 55.07%和 68.12%，明显优于安慰剂组 (P<0.001)。益赛普连续治疗 12 周时达到 ASAS20 的比例是 78.26%。安慰剂组在开放期经过 6 周益赛普治疗后，达到 ASAS20 的比例是 75%，疗效明显。研究中患者对益赛普都能很好的耐受。在双盲对照阶段，益赛普不良反应发生率和安慰剂比较无显著差异。发生的不良反应程度轻，不需要特别治疗，可以自行恢复。

【药理毒理】

药理作用

已知肿瘤坏死因子(TNF- α)是类风湿性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎等病理过程中的一个主要炎性介质，其参与调控的炎症反应可导致关节的病理改变。本品的作用机制为竞争性地与血中 TNF- α 结合，阻断它和细胞表面 TNF 受体结合，降低其活性。

毒理研究

急性毒性试验结果显示给予小鼠静脉注射 160mg/kg 的益赛普，未见毒性反应；

给予猴 4 周的长期毒性试验结果显示，15mg/kg 剂量的益赛普，无明显毒性反应。

【药代动力学】

临床研究表明，重组人 II 型肿瘤坏死因子受体一抗体融合蛋白经皮下注射后，在注射部位缓慢吸收。单次给药后，约 48 小时后可达血药浓度峰值。绝对生物利用度约为 76%。每周给药 2 次，达稳态时的血药浓度约为单次给药峰浓度的 2 倍。

11 名活动性类风湿关节炎患者皮下注射 25mg/次，每周 2 次，连续给药 6 周后，rhTNFR:Fc 达稳态的时间为 $408\pm 20\text{h}$ ，达稳态时峰浓度(Css)max 为 $3.0\pm 0.2\mu\text{g/ml}$ ，达稳态时谷浓度(Css)min 为 $2.6\pm 0.2\mu\text{g/ml}$ ，平均稳态浓度 Css 为 $2.8\pm 0.3\mu\text{g/ml}$ ，波动系数 FI 为 $12.8\pm 3.3\%$ 。最后一次给药后 rhTNFR:Fc 的半衰期 $T_{1/2}$ 为 $74\pm 4\text{h}$ ，Tmax 为 $53\pm 6\text{h}$ ，CL 为 $102.8\pm 10.4\text{ml/h}$ 。在健康人和急性肾脏或肝脏功能异常的病人中观察到的血药浓度没有十分显著的差别，因此，对于肾脏功能受损的病人无需调整剂量。在研究中未观察到甲氨蝶呤（MTX）对 rhTNFR:Fc 的药代动力学有影响。

【贮藏】

本品应置于 2-8℃，避光干燥保存和运输，不可冷冻。

【包装】

2 毫升西林瓶（硼硅玻璃管制注射剂瓶装），1 支/盒。

【有效期】

暂定 36 个月。

【执行标准】

YBS00152007

【批准文号】

国药准字 S20050058 和国药准字 S20050059。

【生产企业】

企业名称：上海中信国健药业股份有限公司

生产地址：上海市浦东新区张江高科技园区李冰路 399 号

邮政编码：201203

电话和传真号码：021-50791399; 021-58553335

网址：<http://www.cpgj-pharm.com>