

核准日期：2020年12月02日

修改日期：2021年01月25日

2021年03月30日

汉达远®（阿达木单抗注射液）是修美乐®（阿达木单抗注射液）的生物类似药¹

阿达木单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：严重感染和恶性肿瘤

严重感染

使用本品治疗有可能增加患者严重感染的风险，可能导致住院或死亡。多数发生了严重感染的患者正在同时使用免疫抑制剂，如甲氨蝶呤和皮质类固醇。

如果患者发生了严重感染或脓毒症，应停用本品。

已报告的感染包括：

- 活动性结核病（TB），包括潜伏性结核感染重新激活，这些结核病患者经常是播散性的或肺外结核。在使用本品治疗前和治疗期间，患者需要进行潜伏性结核感染检测。如果结果为阳性，需要在开始本品治疗之前启动抗结核治疗。
- 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。组织胞浆菌病或其它侵袭性真菌感染患者可表现为播散性的，而不是局限性的疾病。在某些活动性感染患者组织胞浆菌病抗原和抗体检测可能为阴性。对那些侵袭性真菌感染有发展成严重的全身性疾病风险的患者应考虑经验性抗真菌治疗。
- 细菌、病毒和其它由条件致病菌，包括军团杆菌和李斯特菌导致的感染。在慢性或复发性感染患者中开始本品治疗前应仔细考虑治疗的风险和获益。

¹生物类似药是指支持此生物制品获得上市批准的数据已证明该生物制品与国家药品监督管理局批准的参照药高度相似，并且没有临床意义上的差异。汉达远®在药品说明书所列的使用条件（如适应症、给药方法、规格、剂型和给药途径）下的生物相似性均已得到证明。本品的参照药为修美乐®（阿达木单抗注射液）。

在本品治疗期间和治疗后需密切监测患者感染的症状和体征，包括在开始治疗前潜伏性结核感染检查结果为阴性的患者可能发生的结核病。

恶性肿瘤

已报告在使用 TNF 拮抗剂包括阿达木单抗治疗的儿童和青少年患者中出现淋巴瘤和其它恶性肿瘤，有些是致命的。已报告有肝脾 T 细胞淋巴瘤（HSTCL），一种罕见类型的 T 细胞淋巴瘤的上市后病例发生在使用 TNF 拮抗剂包括阿达木单抗治疗的患者中。这些病例病程发展迅猛，且已经死亡。这些报告的病例多数发生在克罗恩病或溃疡性结肠炎的患者，且多数是青少年或年轻成年男性。几乎所有这些患者在诊断时或诊断前已接受硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤（6-MP）联合 TNF 拮抗剂治疗。目前尚不确定 HSTCL 的发生是否与使用 TNF 拮抗剂或 TNF 拮抗剂联用其它免疫抑制剂有关。

【药品名称】

通用名称：阿达木单抗注射液

商品名称：汉达远®

英文名称：Adalimumab Injection

汉语拼音：Adamu Dankang Zhusheyeye

【成份】

活性成分：阿达木单抗，在中国仓鼠卵巢细胞中表达的重组全人源化肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体。

分子量：约为 148 kDa

辅料：枸橼酸、枸橼酸钠、二水合磷酸氢二钠、氯化钠、山梨醇、聚山梨酯 80、磷酸

【性状】

无色或淡黄色澄明液体。

【适应症】

类风湿关节炎

本品与甲氨蝶呤合用，用于治疗：

- 对改善病情抗风湿药（DMARDs），包括甲氨蝶呤疗效不佳的成年中重度活动性类风湿关节炎患者。

本品与甲氨蝶呤联合用药，可以减缓患者关节损伤的进展（X 线显示），并且可以改善身体机能。

强直性脊柱炎

用于常规治疗效果不佳的成年重度活动性强直性脊柱炎患者。

银屑病

用于需要进行系统治疗的成年中重度慢性斑块状银屑病患者。

葡萄膜炎

本品适用于治疗对糖皮质激素应答不充分、需要节制使用糖皮质激素、或不适合作糖皮质激素治疗的成年非感染性中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和全葡萄膜炎患者。

本品应只给予将会被密切监测并由医师定期随访的患者。

【规格】

40mg(0.8ml)/瓶

【用法用量】

本品的治疗应在具有相关适应症诊断和治疗经验的专科医生的指导下进行。建议眼科医生在使用本品开始进行治疗前，向合适的专家进行咨询。

对于那些治疗医师认为适当，并能在必要时进行医疗随访的患者，在接受了正确注射技术培训后，可以自行注射给药。

本品装于西林瓶中，使用时须令抽取所需体积 0.8ml（40mg）注射液。每个西林瓶中本品的实际灌装量超过 0.8ml，以确保能抽得 0.8ml（40mg）注射液。本品使用前不需要稀释，由于不含防腐剂，必须检查无菌技术，注意抽取及排气过程中避免浪费，以保证注射剂量。

本品外包装中带有一次性注射器，使用前请检查一次性使用无菌注射器包装是否完整，若不完整请勿使用；使用时请从包装顶端开启处打开包装，将透明包装开启一半后取出针头，安装于注射器锥头上，并顺时针方向旋转半圈以固定针头于针座上；笔直拔出针头护套，避免针尖损伤。使用注射器抽取西林瓶内容物，单次使用完毕后将连同注射器一起丢弃到适宜容器里。

可在抽取药物前将本品在室温放置约 15 至 30 分钟。抽取药物前仔细检查注射液有无颗粒物或变色。如发现有颗粒物或变色，则不要使用。本品不含防腐剂，

因此，需将注射器中剩余的未使用药物丢弃。

应在大腿前部或下腹部注射。在每次注射时选择不同的部位，不要在疼痛、淤青、发红、发硬、有瘢痕或妊娠纹的皮肤区域注射。如患有银屑病，不要在任何凸起、增厚、发红或鳞屑斑块的病变区域注射。

在使用本品治疗期间，需要对其它联合治疗（例如，糖皮质激素和/或免疫调节剂）进行优化。

成人

类风湿关节炎

对于患有类风湿关节炎的成人患者，建议用量为 40mg 阿达木单抗，每两周皮下注射单剂量给药。本品治疗的过程中，应继续使用甲氨蝶呤。

在本品的疗程中，可以继续使用糖皮质激素、水杨酸类药物、非甾体类抗炎药或者镇痛药。有关与甲氨蝶呤以外的其它改善病情抗风湿药（DMARDs）联合使用的情况，请参见【注意事项】部分。

在单一药物治疗时，如某些患者出现治疗效果下降，可以将用药剂量增加为每周注射 40mg 阿达木单抗以改善疗效。

已有数据表明通常在治疗 12 周内可获得临床应答，对在该治疗期间内未出现临床应答的患者，应谨慎考虑是否继续治疗。

中断给药

如果在手术前或发生严重的感染，可能需要中断给药。

已有数据表明间隔 70 天或更长时间后再次使用阿达木单抗，都会达到与中断给药之前相同程度的临床应答与类似的安全性。

强直性脊柱炎

对于患有强直性脊柱炎的成人患者，建议用量为 40mg 阿达木单抗，每两周皮下注射单剂量给药。

已有数据表明通常在治疗 12 周内可获得临床应答，对在该治疗期间内未出现临床应答的患者，应谨慎考虑是否继续治疗。

银屑病

对于患有银屑病的成人患者，本品的建议用量为首次皮下注射 80mg，然后自首次给药后一周开始每两周皮下注射 40mg。

在治疗 16 周内未出现临床应答的患者，应慎重考虑是否继续治疗。

治疗超过 16 周，应答不充分的患者可通过增加给药频率至每周 40mg 来获益。给药频率增加后，对于应答仍不充分的患者，应当仔细重新考虑继续每周一次阿达木单抗治疗的获益和风险（参见【临床试验】部分）。如果因给药频率增加而获得了充分应答，则后续的剂量可减少至每两周 40 mg。

尚未在对照临床试验中对阿达木单抗用于中重度慢性斑块状银屑病患者超过一年的安全有效性进行过评估。

葡萄膜炎

葡萄膜炎成年患者接受本品的推荐剂量方案为：首次皮下注射 80mg，然后自首次给药后一周开始每两周 40mg 皮下注射。单用本品起始治疗的经验有限。本品可联用糖皮质激素和/或其它非生物免疫调节剂起始治疗。采用本品进行治疗后 2 周，可根据临床实践逐步减少联用糖皮质激素剂量。

建议每年对持续长期治疗的受益和风险进行评估。

根据具体治疗需要，本品可能会提供其它规格和/或包装。

特殊人群

老年患者

无需进行剂量调整。

肝和/或肾功能不良患者

未在此类患者人群中进行研究，尚无剂量建议。

【不良反应】

参照药：

临床研究

以下不良反应数据主要来自国外进行的临床研究的数据

对 9,506 名患者进行了长达 60 个月或更长时间的关键对照和开放研究。这些患者包括：短期和长期患有类风湿关节炎的患者、幼年特发性关节炎（多关节型幼年特发性关节炎和附着点相关的关节炎）以及中轴型脊柱关节炎（强直性脊柱炎和放射学阴性中轴型脊柱关节炎）、银屑病关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、银屑病、化脓性汗腺炎和葡萄膜炎患者。关键对照研究包含了接受阿达木单抗治疗的 6,089 名患者，以及在对照阶段接受安慰剂或活性对照药物治疗的 3,801 名患者。

在关键研究的双盲对照阶段，阿达木单抗治疗组和对照组中由于不良事件而中断治疗患者的比例为 5.9%和 5.4%。

安全性总结

最常报告的不良反应是感染（比如鼻咽炎、上呼吸道感染和鼻窦炎）、注射部位反应（红斑、瘙痒、出血、疼痛或肿胀）、头痛和骨骼肌肉疼痛。

已有阿达木单抗严重不良反应的报告。包括阿达木单抗在内的 TNF-拮抗剂会影响人体免疫系统，使用此类药物可能影响人体对于感染和癌症的防御功能。也有一些病例报告了使用阿达木单抗引起的致死感染和威胁生命的感染（包括脓毒症、机会感染和结核）、乙型肝炎复发以及多种恶性肿瘤（包括白血病、淋巴瘤和肝脾 T 细胞淋巴瘤）。

也有严重血液系统反应、神经系统反应和自身免疫性反应的报告，这些反应包括全血细胞减少症、再生障碍性贫血、中枢和外周神经脱髓鞘不良事件，还包括狼疮、狼疮相关症状和史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome）等报告。

不良反应表

在表 1 中，按照人体器官分类和频率（十分常见 $\geq 1/10$ ；常见 $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ；偶见 $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ；罕见 $\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$ ；不详：无法根据现有数据估计）列出了在临床研究和上市后的不良反应。

在以下按照频率划分的各组中，不良反应根据严重程度呈降序排列。本表中已包括在各个适应症中观察到的最高频率的不良反应。人体器官分类栏中星号(*)表示更多相关信息参见【禁忌】、【注意事项】和【不良反应】。

表 1 不良反应

人体器官分类	频率	不良反应
感染*	十分常见	呼吸道感染（包括上下呼吸道感染、肺炎、鼻窦炎、咽炎、鼻咽炎和疱疹病毒性肺炎）
	常见	全身性感染（包括脓毒症、念珠菌病和流行性感冒）、肠道感染（包括病毒性胃肠炎）、皮肤和软组织感染（包括甲沟炎、蜂窝织炎、脓疱病、坏死性筋膜炎和带状疱疹）、耳部感染、口腔感染（包括单纯疱疹、口腔疱疹和牙部感

人体器官分类	频率	不良反应
	偶见	染）、生殖道感染（包括外阴阴道真菌感染）、尿路感染（包括肾盂肾炎）、真菌感染、关节感染 神经系统感染（包括病毒性脑膜炎）、机会感染和结核（包括球孢子菌病、组织胞浆菌病和鸟结核分枝杆菌复合感染）、细菌感染、眼部感染、憩室炎 ¹⁾
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）*	常见 偶见 罕见 未知	除黑色素瘤以外的皮肤癌（包括基底细胞癌和鳞状细胞癌）、良性肿瘤 淋巴瘤**、实体器官肿瘤（包括乳腺癌、肺肿瘤和甲状腺肿瘤）、黑色素瘤** 白血病 ¹⁾ 肝脾 T 细胞淋巴瘤 ¹⁾ 默克尔细胞癌（皮肤神经内分泌癌） ¹⁾
血液和淋巴系统疾病*	十分常见 常见 偶见 罕见	白细胞减少症（包括中性粒细胞减少症和粒细胞缺乏症）、贫血 白细胞增多症、血小板减少症 特发性血小板减少性紫癜 全血细胞减少症
免疫系统疾病*	常见 偶见 罕见	超敏反应、过敏（包括季节性过敏） 结节病 ¹⁾ 、血管炎 速发过敏反应 ¹⁾
代谢和营养疾病	十分常见 常见	血脂升高 低钾血症、尿酸升高、血钠异常、低钙血症、高血糖症、低磷血症、脱水
精神疾病	常见	情绪变化（包括抑郁症）、焦虑、失眠
神经系统疾病*	十分常见	头痛

人体器官分类	频率	不良反应
	常见	感觉异常（包括感觉减退）、偏头痛、神经根压迫
	偶见	脑血管意外 ¹⁾ 、震颤、神经病变
	罕见	多发性硬化、脱髓鞘疾病（例如，视神经炎，格林-巴利综合征） ¹⁾
眼器官疾病	常见	视觉损害、结膜炎、眼睑炎、眼肿
	偶见	复视
耳及迷路类疾病	常见	眩晕
	偶见	耳聋、耳鸣
心脏器官疾病*	常见	心动过速
	偶见	心肌梗死 ¹⁾ 、心律不齐、充血性心力衰竭
	罕见	心脏骤停
血管疾病	常见	高血压、潮红、血肿
	偶见	主动脉瘤、血管动脉闭塞、血栓性静脉炎
呼吸系统、胸和纵膈疾病*	常见	哮喘、呼吸困难、咳嗽
	偶见	肺栓塞 ¹⁾ 、间质性肺疾病、慢性阻塞性肺疾病、肺炎、胸腔积液 ¹⁾
	罕见	肺纤维化 ¹⁾
胃肠系统疾病	十分常见	腹痛、恶心和呕吐
	常见	胃肠出血、消化不良、胃食管反流病、干燥综合征
	偶见	胰腺炎、吞咽困难、面部水肿
	罕见	肠穿孔 ¹⁾
肝胆系统疾病*	十分常见	肝酶升高
	偶见	胆囊炎和胆石病、肝脂肪变性、胆红素增加
	罕见	肝炎、乙型肝炎的再激活 ¹⁾ 、自身免疫性肝炎 ¹⁾

人体器官分类	频率	不良反应
	未知	肝衰竭 ¹⁾
皮肤和皮下组织类疾病	十分常见	皮疹（包括剥脱性皮疹）
	常见	银屑病新发或银屑病恶化（包括掌跖脓疱型银屑病） ¹⁾ 、荨麻疹、青肿（包括紫癜）、皮炎（包括湿疹）、指甲折断、多汗、脱发 ¹⁾ 、瘙痒症
	偶见	盗汗、瘢痕
	罕见	多形性红斑 ¹⁾ 、史蒂文斯-约翰逊综合征 ¹⁾ 、血管性水肿 ¹⁾ 、皮肤血管炎 ¹⁾ 、苔藓样皮肤反应 ¹⁾
	未知	皮肤炎症状恶化 ¹⁾
肌肉骨骼及结缔组织疾病	十分常见	骨骼肌肉疼痛
	常见	肌痉挛（包括血肌酸磷酸激酶升高）
	偶见	横纹肌溶解、系统性红斑狼疮
	罕见	类狼疮综合征 ¹⁾
肾脏和泌尿道疾病	常见	肾损害、血尿
	偶见	夜尿症
生殖系统和乳腺异常	偶见	勃起功能障碍
全身性疾病和给药部位各种反应*	十分常见	注射部位反应（包括注射部位红斑）
	常见	胸痛、水肿、发热 ¹⁾
	偶见	炎症
实验室检查*	常见	凝血和出血性疾病（包括活化部分凝血活酶时间延长）、自身抗体检查阳性（包括双链 DNA 抗体）、血乳酸脱氢酶升高
损伤、中毒和手术并发症	常见	愈合不良

* 更多信息参见【禁忌】、【注意事项】和【不良反应】。

** 包括开放扩展性研究。

1) 包括自发报告数据。

葡萄膜炎

每两周使用本品治疗葡萄膜炎患者的安全性特征与本品已知的安全性特征一致。

不良反应的描述

注射部位反应

在成人关键性对照临床试验研究中，接受阿达木单抗治疗的患者中有 12.9% 出现了注射部位反应（红肿和/或瘙痒，出血，疼痛或肿胀），而接受安慰剂或活性对照药物的患者，上述反应占 7.2%。一般而言，无需因为注射部位反应中止用药。

感染

在成人关键性对照临床研究中，接受阿达木单抗治疗的患者感染率为 1.51/患者年，而接受安慰剂和活性对照药物治疗的患者为 1.46/患者年。感染主要是鼻咽部炎症、上呼吸道感染，以及尿路感染，以及鼻窦炎。绝大多数患者在痊愈后继续接受阿达木单抗治疗。

在接受阿达木单抗治疗的患者中，严重感染的发生率为 0.04/患者年，在使用安慰剂和活性对照药物的患者中，该比率为 0.03/患者年。

在对照和开放的研究中，报告了严重感染的病例（包括致命性感染，但极少发生），这些报告包括结核（包括粟粒状和肺外结核）以及侵袭性机会感染（例如播散性或肺外组织胞浆菌病、芽生菌病、球孢子菌病、肺孢子虫病、念珠菌病、曲霉病和李斯特菌病）。绝大多数的结核发生在治疗后的前八个月中，可以反映出潜伏疾病的复发特征。

恶性疾病和异常淋巴细胞增生

阿达木单抗的关键性对照试验阶段，对患有中重度活动期类风湿关节炎、强直性脊柱炎、放射学阴性的中轴型脊柱关节炎、银屑病关节炎、银屑病、化脓性汗腺炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎和葡萄膜炎的成人患者进行至少为期 12 周的研究，接受阿达木单抗的 5,291 名患者的恶性肿瘤（淋巴瘤和非黑色素皮肤癌除外）发病率为 6.8（4.4, 10.5）/1000 患者年（95%置信区间），3,444 名对照组患者的相应数据为 6.3（3.4, 11.8）/1000 患者年（95%置信区间）（阿达木单抗中位治疗时间为 4.0 个月，对照中位治疗时间为 3.8 个月）。阿达木单抗治疗的患者

中，非黑色素皮肤癌的发病率为 8.8 (6.0, 13.0) /1000 患者年 (95%置信区间)，对照患者为 3.2 (1.3, 7.6) /1000 患者年 (95%置信区间)。上述皮肤癌中，阿达木单抗治疗患者鳞状细胞癌的发病率为 2.7 (1.4, 5.4) /1000 患者年 (95%置信区间)，而对照组的相应数据为 0.6 (0.1, 4.5) /1000 患者年。阿达木单抗治疗患者淋巴瘤的发病率为 0.7 (0.2, 2.7) /1000 患者年 (95%置信区间)，对照组的相应数据为 0.6 (0.1, 4.5) /1000 患者年。

将研究的对照部分与正在进行和已完成的开放性扩展研究相结合，后者的中位观察时间约为 3.3 年，包括 6,427 名患者共超过 26,439 患者年的治疗，所观察到的除淋巴瘤和非黑色素皮肤癌以外的恶性病变发病率为 8.5/1000 患者年。而非黑色素皮肤癌的发病率大约为 9.6/1000 患者年，淋巴瘤大约为 1.3/1000 患者年。

自 2003 年 1 月至 2010 年 12 月上市后的经验表明（主要为类风湿关节炎患者），报告的恶性肿瘤发病率约为 2.7/1000 患者年。而所报告的非黑色素皮肤癌和淋巴瘤的发病率大约分别为 0.2/1000 患者年和 0.3/1000 患者年（参见【注意事项】部分）。

上市后，罕有关于肝脾 T 细胞淋巴瘤的不良反应的报告（参见【注意事项】部分）。

免疫原性

抗阿达木单抗抗体的形成与药物清除的增加以及阿达木单抗效力下降有关。抗阿达木单抗抗体与不良反应之间未见明显相关性。

在类风湿关节炎研究 I、II 和 III 6~12 个月内对抗阿达木单抗抗体进行了多时间点检测。在关键性临床试验研究中，接受阿达木单抗治疗的 1,053 名患者中有 58 名 (5.5%) 检测到阿达木单抗抗体，而相比之下安慰剂组为 2/370 (0.5%)。在没有联合使用甲氨蝶呤的患者组别中，该比例为 12.4%；阿达木单抗与甲氨蝶呤合用时，该比例为 0.6%。

在强直性脊柱炎患者中，接受阿达木单抗治疗的患者中抗阿达木单抗抗体的检出率为 8.3% (17/204)。在没有联合使用甲氨蝶呤的患者中，检测率为 8.6% (16/185)，而甲氨蝶呤加用阿达木单抗时则为 5.3% (1/19)。

在银屑病患者中，接受阿达木单抗单药治疗的患者中抗阿达木单抗抗体的检出率为 8.4% (77/920)。

在加入停药和再用药研究从而长期应用阿达木单抗单药治疗的斑块状银屑

病患者中，阿达木单抗再治疗后抗阿达木单抗抗体的检出率为 2.3%（11/482），与停药前 1.9%（11/590）相似。

在非感染性葡萄膜炎成年患者中，4.8 %（12/249）接受阿达木单抗治疗的患者检出抗阿达木单抗抗体。

由于免疫原性分析具有产品特异性，因此不宜将抗体出现比例与其它产品相比较。

自身抗体

在类风湿关节炎 I~V 研究中，对患者进行多个时间点的血清采样，检测自身抗体。在这些研究中，基线期抗核抗体阴性的患者，在 24 周后表现为滴定阳性，在接受阿达木单抗治疗和接受安慰剂与活性对照治疗患者的比例分别为 11.9% 和 8.1%。在所有接受阿达木单抗治疗的类风湿关节炎和银屑病关节炎的 3,441 名患者中，有 2 名患者出现了支持狼疮样综合征诊断的临床表现。在停止治疗后，患者症状得到改善。无患者发展为狼疮性肾炎或出现中枢神经症状。

肝胆不良事件

在阿达木单抗对照性类风湿关节炎和银屑病关节炎 III 期临床研究中，用药周期为 4~104 周，接受阿达木单抗治疗的患者 ALT 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的发生率为 3.7%，对照组发生率为 1.6%。

在阿达木单抗对照性斑块状银屑病 III 期临床研究中，用药周期为 12~24 周，接受阿达木单抗治疗的患者 ALT 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的发生率为 1.8%，对照组发生率为 1.8%。

在成人葡萄膜炎患者进行长达 80 周的对照试验（第 0 周时，首次给予剂量为 80mg；自第 1 周开始，每两周 40mg）中，接受阿达木单抗治疗和对照药物治疗的患者的中位暴露天数分别为 166.5 天和 105.0 天，接受本品治疗的 2.4%患者和接受对照药物治疗的 2.4%患者中出现 ALT 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 。

在所有适应症的临床研究中，ALT 升高的患者没有症状，绝大多数病例的升高为一过性，可以在随后治疗中缓解。然而上市后有在接受阿达木单抗治疗的患者中发生肝功能衰竭以及少数可导致肝功能衰竭的严重肝病，例如肝炎包括自身免疫性肝炎的报道。

与咪唑硫嘌呤/6-硫嘌呤合用

在成人克罗恩病研究中，阿达木单抗和咪唑硫嘌呤/6-硫嘌呤合用时，观察到

恶性和严重感染相关的不良事件发生率高于单独使用阿达木单抗。

本品：

在国内开展的中重度斑块状银屑病临床研究中，131 例患者接受本品治疗，发生的不良反应情况见表 2。

表 2 本品不良反应

统器官分类	频率	不良反应
感染及侵染类疾病	十分常见	呼吸道感染（包括鼻咽炎、鼻炎、扁桃体炎、咽炎）
	常见	尿路感染、皮肤和软组织感染（包括皮肤感染、丹毒、毛囊炎、足癣）、结核（包括结核病、肺结核、潜伏性结核）、口腔感染（包括单纯疱疹、牙髓炎）
	偶见	病毒感染
肝胆系统疾病	十分常见	肝酶升高
	常见	高胆红素血症
代谢及营养类疾病	常见	高尿酸血症、高脂血症
	偶见	低蛋白血症
皮肤及皮下组织类疾病	常见	皮炎（包括湿疹）、荨麻疹、瘙痒症
	偶见	皮肤病变、瘀点
血液及淋巴系统疾病	常见	淋巴细胞增多症、白细胞减少症、贫血
	偶见	白细胞增多症、淋巴结病、血小板疾病
呼吸系统，胸及纵隔疾病	常见	口咽不适感
	偶见	咳嗽、鼻漏、扁桃体肥大、肺部肿块
各类检查	常见	尿中带血、结核分枝杆菌复合检测阳性
	偶见	心电图异常
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	常见	骨骼肌肉疼痛、肌炎
	偶见	关节渗液

统器官分类	频率	不良反应
全身性疾病及给药部位各种反应	常见 偶见	注射部位反应 发热、水肿、硬结
心脏器官疾病	常见 偶见	心肌缺血 室上性期外收缩、心动过缓、心动过速、左心室肥大
各类神经系统疾病	常见 偶见	头痛 腔隙性脑梗死、头晕
生殖系统及乳腺疾病	偶见	阴道出血、月经不调
胃肠系统疾病	偶见	腹泻、口腔溃疡、呕吐
良性，恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	偶见	皮肤乳头状瘤
内分泌系统疾病	偶见	亚急性甲状腺炎
血管与淋巴管类疾病	偶见	高血压
眼器官疾病	偶见	白内障

【禁忌】

对于阿达木单抗或制剂中其它成分过敏者（参见【成份】部分）。

活动性结核或者其它严重的感染疾患，诸如败血症和机会感染等（参见【注意事项】部分）。

中度到重度心力衰竭患者（NYHA 分类 III/IV 级）（参见【注意事项】部分）。

【注意事项】

感染

使用 TNF 拮抗剂的患者更易发生严重感染。肺功能受损可能增加感染发生

的风险。

在使用阿达木单抗之前、期间及使用后，必须严密监测患者是否出现感染，包括结核。由于阿达木单抗的清除可能长达 4 个月，因此在此期间应持续进行监测。

无论是慢性活动性或局灶活动性感染，在感染未得到控制之前均不能开始阿达木单抗治疗。在有结核暴露史的患者和在结核或地方性真菌病（如组织胞浆菌病、球孢子菌病或芽生菌病）高风险的地区旅行的患者中开始接受阿达木单抗治疗之前，应对治疗的风险和效益进行评估（参见*机会感染*）。

治疗过程中出现感染的患者应予以严密监测并对其进行全面的诊断评估。当患者出现新的严重感染或脓毒症时，应中断阿达木单抗治疗，采用适当的抗菌药或抗真菌药治疗，直到感染得到控制。对具有感染复发病史、或者具有易于感染的情况，包括使用免疫抑制剂的患者，医生在考虑对这些患者使用阿达木单抗治疗时应当慎重。

严重感染

使用阿达木单抗治疗有可能增加患者发生涉及各器官系统和部位严重感染的风险，此类情况可能导致住院或死亡（参见【黑框警告】部分）。使用 TNF 拮抗剂的患者已报告发生由细菌、分枝杆菌、侵袭性真菌、病毒、寄生虫或其它条件致病菌所致的机会性感染，包括曲霉病、芽生菌病、念珠菌病、球孢子菌病、组织胞浆菌病、军团菌病、李斯特菌病、肺孢子虫病和结核病。这些患者经常出现播散性而非局限性疾病。在临床试验中也发现了其他严重感染，包括肺炎、肾盂肾炎、脓毒性关节炎和败血症。

类风湿关节炎（RA）患者使用 TNF 拮抗剂联合阿巴西普或阿那白滞素与更高的严重感染风险相关；因此，不推荐联合使用阿达木单抗和这些生物制剂治疗 RA。

阿达木单抗不应在活动性感染，包括局部感染的患者中使用。患者年龄大于 65 岁、伴有合并症和/或同时使用免疫抑制剂（如皮质类固醇或甲氨蝶呤），发生感染的风险可能更大。在以下患者开始治疗之前需考虑治疗的风险和获益：

- 患有慢性或复发性感染
- 曾经暴露于结核；
- 有机会性感染史；

- 曾到存在地方性结核或地方性真菌病，如组织胞浆菌病、球孢子菌病，或芽生菌病的地区居住或旅行；
- 或者存在易患感染的潜在因素。

结核

在接受阿达木单抗治疗的患者中已有结核病再激活和新发结核病例的报道，其中包括曾接受治疗的潜伏或活动性结核患者，所出现的结核包括肺结核和肺外结核（即播散性结核）。在阿达木单抗治疗前和治疗期间应对患者结核病危险因素进行评估和定期检测潜伏性结核感染。在评估中，应该包括患者本人的详细结核病史，以往与活动性结核人群的接触史，以及既往和/或当前所采用的免疫抑制剂治疗。

应对所有患者进行筛查，包括胸部影像学（推荐胸部 CT）和结核菌素试验，有条件者建议行 γ -干扰素释放试验，根据可及性可选结核分枝杆菌抗原特异性 T 细胞酶联免疫斑点试验（T cell enzyme-linked immune-spot assay, T-SPOT.TB）或 T 细胞酶联免疫吸附技术（quantiFERON-TB Gold, QFT-G）。并且建议在患者病史中记录检验结果。处方医生应该考虑到结核菌素皮试假阴性的可能性，尤其是那些患有严重疾病或正在使用免疫抑制剂的患者。

如果确诊患者具有活动性结核，禁止使用阿达木单抗治疗。

在使用 TNF 拮抗剂治疗前对潜伏性结核感染进行治疗，已显示可以减少治疗期间结核病再激活的风险。在开始阿达木单抗治疗之前，评估潜伏性结核是否需要治疗；并考虑硬结 ≥ 5 毫米的结核菌素皮试阳性结果，甚至对以前曾用卡介苗（BCG）接种的患者是否需要治疗。

在抗 TNF 治疗期间，应定期评估结核风险，警惕肺外结核和播散性结核。治疗期间一旦诊断活动性结核，应立即停用抗 TNF 药物，并予以规范抗结核治疗。

在下述情况下，医生必须仔细权衡治疗的利弊。

如果怀疑为潜伏性结核感染，必须向具有结核治疗经验的医师进行咨询。如果确诊为潜伏性结核，在使用阿达木单抗进行治疗前，必须根据当地治疗建议进行适当的预防性抗结核治疗。

对于那些具有多个或显著结核感染危险因素，但结核筛查为阴性的患者和具有潜伏性或活动性结核感染病史，却又不能确定进行过足够疗程治疗的患者，在

进行阿达木单抗治疗前，应该考虑给予适当的预防性抗结核治疗。即使采取预防性抗结核治疗，使用阿达木单抗仍出现了结核再激活的病例。一些活动性结核已被成功治愈的患者在进行阿达木单抗治疗期间出现了结核复发。建议请结核治疗专家会诊以帮助决定对个体患者是否适合开始抗结核治疗。

如果在阿达木单抗治疗过程中或治疗后，患者出现了结核感染的体征/症状（例如，持续性咳嗽、消瘦/体重减轻、低热、精神萎靡）应该建议患者立即就诊。

强烈建议对在阿达木单抗治疗期间新发感染的患者在鉴别诊断中考虑结核病，尤其是在患者曾经或最近去过结核病高发国家，或曾与活动性结核病患者密切接触的情况下。

监测

在阿达木单抗治疗期间和治疗后需密切监测患者感染症状和体征的发展，包括在开始治疗前潜伏性结核感染检查结果为阴性的患者可能发生的结核病。当使用阿达木单抗治疗时，潜伏性结核感染检测也可能出现假阴性。

如果患者在治疗过程中出现严重感染或脓毒症应停用阿达木单抗。对于一名在使用阿达木单抗治疗期间出现了新发感染的患者，应密切监测，对免疫功能低下的患者进行合适的及时和全面的诊断性检查，并采取适当的抗菌治疗。

侵袭性真菌感染等机会性感染

在接受阿达木单抗治疗的患者中观察到包括侵袭性真菌感染在内的机会性感染。由于此类感染在以往使用 TNF 拮抗剂的患者中未被认知而延误了适当治疗，可能会导致致命的后果。

如果患者出现严重的全身性疾病或在真菌病流行的地区居住或旅行，需在鉴别诊断中考虑侵袭性真菌感染。对于出现发烧、不适、体重下降、发汗、咳嗽、呼吸困难和/或肺浸润或其他严重的全身性疾病（有或无伴随休克）等征兆或症状的患者，应被疑似为侵袭性真菌感染，并立即停止使用阿达木单抗。在某些活动性感染的患者中组织胞浆菌病抗原和抗体检测可能为阴性。在进行诊断性检查时，应考虑适当的经验性抗真菌治疗，并同时考虑严重真菌感染的风险和抗真菌治疗的风险。应与具有侵袭性真菌感染诊治经验的医师协商，对这些患者进行诊断并实施抗真菌治疗。

恶性肿瘤

目前，还没有对恶性肿瘤患者采用阿达木单抗治疗、或对已经出现恶性肿瘤

的患者继续进行阿达木单抗治疗的研究。因此,在已知患有恶性肿瘤的患者中(除已成功治愈的非黑色素瘤皮肤癌(NMSC)患者),开始采用 TNF 拮抗剂包括阿达木单抗进行治疗时,或在发生恶性肿瘤的患者中考虑继续进行 TNF 拮抗剂治疗时,应充分考虑其风险和获益。

成人恶性肿瘤

在某些 TNF 拮抗剂,包括阿达木单抗的临床试验的对照阶段,相较于对照治疗的成年患者,在 TNF 拮抗剂治疗组的成年患者中可以观察到更多的恶性肿瘤病例。在类风湿关节炎(RA)、银屑病关节炎(PsA)、强直性脊柱炎(AS)、克罗恩病(CD)、溃疡性结肠炎(UC)、斑块状银屑病(Ps)、化脓性汗腺炎(HS)和葡萄膜炎(UV)成人患者中进行的 39 项阿达木单抗全球临床试验的对照阶段,除非黑色素瘤(基底细胞和鳞状细胞)皮肤癌外,恶性肿瘤的发生率在 7973 例阿达木单抗治疗的患者中为 0.7/100 患者年[0.48, 1.03 (95%置信区间)],在 4848 例对照治疗的患者中为 0.7/100 患者年[0.41, 1.17 (95%置信区间)](阿达木单抗治疗的患者和对照治疗的患者中位治疗时间均为 4 个月)。在 RA、PsA、AS、CD、UC、Ps、HS 和 UV 成人患者中进行的 52 项阿达木单抗全球对照和非对照临床试验中,除淋巴瘤和非黑色素瘤皮肤癌(NMSC)外,最常观察到的恶性肿瘤为乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肺癌以及黑色素瘤。在这些研究的对照和非对照阶段中使用阿达木单抗治疗的患者发生的恶性肿瘤,在类型和数量上与根据 SEER 数据库统计的在全美国人口中预期的情况是相似的(经年龄、性别和种族校正)。在类风湿关节炎(RA)、强直性脊柱炎(AS)、银屑病(Ps)和克罗恩病(CD)中国成人患者中进行的 4 项阿达木单抗对照临床试验的对照阶段,在 911 例阿达木单抗治疗的患者或 365 例对照治疗的患者中没有观察到恶性肿瘤(阿达木单抗治疗的患者和对照治疗的患者中位治疗时间均为 3 个月)。在 RA、AS、Ps 和 CD 中国成人患者中进行的阿达木单抗 4 项对照临床试验的开放标签扩展阶段和 2 项非对照临床试验中,在 1,320 例阿达木单抗治疗的患者(中位治疗时间 6 个月)中共观察到 3 例恶性肿瘤,分别为子宫内膜癌、胃癌和肺部肿瘤。恶性肿瘤的发生率为 0.38/100 患者-年[0.10, 1.20 (95%置信区间)]。

在具有更高恶性肿瘤风险的成年患者(即具有明显吸烟史的慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者及经环磷酰胺治疗的韦格纳肉芽肿患者)中进行的其它 TNF 拮抗剂的对照试验中,相比于对照组, TNF 拮抗剂组的恶性肿瘤发生率更高。

根据现有数据，尚不清楚阿达木单抗是否对不典型增生或结肠癌的发病风险有影响。所有溃疡性结肠炎伴不典型增生或结肠癌风险增高的患者（比如，长期溃疡性结肠炎或原发性硬化性胆管炎患者），或已有不典型增生或结肠癌病史的患者，均应该在给药前以及整个病程期间，定期进行不典型增生的筛查，评估内容可根据当地治疗指南，至少应包括结肠镜检查和组织活检。

非黑色素瘤皮肤癌

39 项在 RA、PsA、AS、CD、UC、Ps、HS 和 UV 成年患者中进行的阿达木单抗全球临床试验的对照阶段，在阿达木单抗治疗的患者中非黑色素瘤皮肤癌（NMSC）的发生率为 0.8/100 患者-年[0.52, 1.09（95%置信区间）]，在对照治疗的患者中为 0.2/100 患者-年[0.10, 0.59（95%置信区间）]。在使用阿达木单抗治疗前及治疗期间，应检查所有患者是否存在 NMSC，特别是有长期免疫抑制剂治疗史的患者或有 PUVA 治疗史的银屑病患者。

淋巴瘤和白血病

在所有 TNF 拮抗剂的成人临床试验的对照阶段，相比于对照治疗组，在 TNF 拮抗剂治疗组的患者中可以观察到更多的淋巴瘤病例。39 项在 RA、PsA、AS、CD、UC、Ps、HS 和 UV 成人患者中进行的阿达木单抗全球临床试验的对照阶段，在 7973 例阿达木单抗治疗的患者中发生 2 例淋巴瘤，在 4,848 例对照治疗的患者中发生 1 例淋巴瘤。52 项在 RA、PsA、AS、CD、UC、Ps、HS 和 UV 成人患者中进行的阿达木单抗全球对照和非对照临床试验（中位治疗时间约 0.7 年）中，阿达木单抗治疗的患者有 24,605 例，超过 40,215 患者年，观察到的淋巴瘤的发生率约为 0.11/100 患者年。这比根据 SEER 数据库统计的在全美国人口中预期的发生率（经年龄，性别和种族校正）大约高 3 倍。在阿达木单抗临床试验中的淋巴瘤发生率和其它 TNF 拮抗剂临床试验中的淋巴瘤发生率无法比较，且无法预测在更广的患者人群中的发生率。即使在未经 TNF 拮抗剂治疗的情况下，RA 和其它慢性炎症性疾病患者，特别是那些具有高活动性疾病和/或长期暴露于免疫抑制剂治疗的患者，可能比一般人群淋巴瘤的发生风险更高（可高达几倍）。对于 RA 和其他适应症，有关于急性和慢性白血病的上市后病例被报告与使用 TNF 拮抗剂有关。即使未经 TNF 拮抗剂治疗，RA 患者也可能比一般人群有更高的风险（约 2 倍）发生白血病。

儿童和青年患者中的恶性肿瘤

在接受 TNF 拮抗剂，包括阿达木单抗治疗的儿童、青少年和年轻成人患者（起始治疗年龄≤18 岁）中已有发生恶性肿瘤的报告，其中一些是致命的。约一半的病例是淋巴瘤，包括霍奇金和非霍奇金淋巴瘤。其余的病例为各种不同的恶性肿瘤，包括在儿童和青少年中不常见的通常与免疫抑制和恶性疾病相关的罕见恶性肿瘤。恶性肿瘤在中位治疗时间 30 个月（1-84 个月）后发生。多数患者正在同时接受免疫抑制剂治疗。这些上市后报告的病例来源于多种资料，包括登记数据库和自发上市后报告。

已报告有肝脾 T 细胞淋巴瘤（HSTCL），一种罕见类型的 T 细胞淋巴瘤的上市后病例发生在使用 TNF 拮抗剂包括阿达木单抗治疗的患者中。这些病例病程发展迅猛，且已经死亡。这些报告的病例多数发生在克罗恩病或溃疡性结肠炎的患者，且多数是青少年或年轻成年男性。几乎所有这些患者在诊断时或诊断前已接受免疫抑制剂硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤（6-MP）联合 TNF 拮抗剂治疗。目前尚不确定 HSTCL 的发生是否与使用 TNF 拮抗剂或 TNF 拮抗剂联用其它免疫抑制剂有关。应谨慎考虑阿达木单抗联合硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤的潜在风险。

过敏反应

已有阿达木单抗治疗后出现过敏反应和血管神经性水肿的报告。如果发生过敏性反应或其它严重过敏反应，应立即停止阿达木单抗给药，并给予适当的治疗。在阿达木单抗成人临床试验中，已经观察到过敏性反应（例如，过敏性皮疹、类过敏反应、固定性药物反应、非特异性药物反应、荨麻疹）。

乙型肝炎病毒再激活

使用包括阿达木单抗在内的 TNF 拮抗剂，在慢性乙型肝炎病毒（HBV）携带者（即表面抗原阳性）中可能会增加病毒再激活的风险。一些病例已出现导致患者死亡的结果。这些报告多数都发生在同时接受其它抑制免疫系统的药物的患者中，这也可能促成了 HBV 再激活。

在开始 TNF 拮抗剂治疗前，应对患者进行 HBV 感染检测。应评估具有 HBV 感染风险的患者先前 HBV 感染的证据。对于乙肝病毒检测结果为阳性的患者，建议咨询有治疗乙肝经验的相关专业医生。对确定为乙肝病毒携带者的患者处方 TNF 拮抗剂务必谨慎。目前，对乙肝病毒携带者在接受 TNF 拮抗剂治疗的同时给予抗病毒治疗，以防止 HBV 再激活的安全性和有效性尚未获得充分证据。对于那些需要进行 TNF 拮抗剂治疗的乙肝病毒携带者，应在整个治疗期间以及终

止治疗后的几个月中，严密监控活动性 HBV 感染的临床和实验室征象。如果患者出现 HBV 再激活，应停止阿达木单抗的治疗，并在适当的支持治疗下采取有效的抗病毒治疗。HBV 再激活被控制后重启 TNF 拮抗剂治疗的安全性尚未明确。因此，在这种情况下考虑恢复阿达木单抗治疗时要特别谨慎，并需密切监测患者。

神经系统反应

使用包括阿达木单抗在内的 TNF 拮抗剂与一些罕见的中枢神经系统脱髓鞘疾病病例的新发或临床症状和/或影像学表现恶化有关，这些疾病包括多发性硬化（MS）和视神经炎，以及外周脱髓鞘疾病，包括格林-巴利综合征。对以往存在或近期新发中枢及外周神经系统脱髓鞘病变的患者，医生在给予阿达木单抗治疗时应格外小心。若发生任何这些疾病，应考虑终止阿达木单抗给药。已知中间葡萄膜炎与中枢脱髓鞘疾病之间具有相关性。在开始阿达木单抗治疗前，应对非感染性中间葡萄膜炎患者进行神经系统评价，并且在治疗期间定期进行评估，以评估之前是否已存在或治疗期间是否出现中枢脱髓鞘疾病。

免疫抑制

在进行阿达木单抗研究的 64 名类风湿关节炎患者中，没有迹象表明阿达木单抗对迟发型过敏反应、免疫球蛋白的水平产生抑制作用，也不会改变 T 细胞、B 细胞、NK（自然杀伤）细胞、单核细胞/巨噬细胞和中性粒细胞的数量。

血液学反应

在使用 TNF 拮抗剂的病例中，罕有包括再生障碍性贫血在内的全血细胞减少的报告。少数报告了使用阿达木单抗时出现的血液系统不良反应，其中包括具有临床意义的血细胞减少（例如血小板减少、白细胞减少）。这些病例与使用阿达木单抗的因果关系尚不清楚。如果患者出现了恶液质的体征和症状（例如，持续发热、挫伤、出血、皮肤苍白）应该立即诊治。对于那些已经确诊血液系统异常的患者，应该立即停止阿达木单抗的使用。

免疫接种

在一项 RA 患者参加的安慰剂对照临床试验中，当阿达木单抗与肺炎球菌多糖疫苗和流感疫苗同时使用时，患者的抗肺炎球菌抗体应答在阿达木单抗治疗组和安慰剂治疗组中未检测到差异。阿达木单抗治疗组和安慰剂治疗组有相似比例的患者产生保护水平的抗流感抗体；但在接受阿达木单抗治疗的患者中，抗流感抗体滴度略低，其临床意义未明。使用阿达木单抗治疗的患者可以同时接受除活

疫苗之外的疫苗接种。尚无在阿达木单抗治疗的患者中活疫苗造成继发感染传播的报告。

对于在子宫内曾暴露于阿达木单抗的婴儿，给予活疫苗或减毒活疫苗的安全性尚未知。在对这些婴儿免疫接种前应慎重考虑其风险和获益。不推荐在婴儿母亲妊娠期间最后一次注射阿达木单抗后 5 个月内对婴儿接种活疫苗（例如卡介苗疫苗）。

充血性心力衰竭

已报告使用 TNF 拮抗剂治疗后有充血性心力衰竭（CHF）加重和新发 CHF 的病例。在接受阿达木单抗治疗的患者中，也报告了充血性心力衰竭恶化的病例。阿达木单抗尚未在 CHF 患者中进行正式的研究；然而，在另外一种 TNF 拮抗剂的临床试验中，观察到 CHF 相关的严重不良反应的发生率更高。在一项使用另外一种 TNF 拮抗剂的临床研究中，观察到由于充血性心力衰竭所造成的死亡率上升。对于那些患有轻度心力衰竭（NYHA 分类 I/II 级）的患者，在使用阿达木单抗时应当特别谨慎，并密切监测。中重度心力衰竭（参见【禁忌】部分）是阿达木单抗的禁忌症。如果患者出现充血性心力衰竭的症状，或者以往的症状出现恶化应该停止使用阿达木单抗。

自身免疫过程

阿达木单抗药物治疗会导致自身抗体的形成。长期使用阿达木单抗进行治疗对自身免疫性疾病的影响尚不清楚。如果在使用阿达木单抗治疗后，患者出现狼疮样综合征的症状，并且双链 DNA 抗体阳性时，应该立即停止阿达木单抗治疗（参见【不良反应】部分）。

同时使用生物类抗风湿药物和 TNF 拮抗剂

在同时使用阿那白滞素和另外一种 TNF 拮抗剂-依那西普（etanercept）的临床研究中，观察到严重的感染，并且与单独使用依那西普比较，不能提高临床疗效。根据依那西普与阿那白滞素联合使用中出现的不良反应特性，在阿那白滞素与其它 TNF 拮抗剂联合使用时也可能产生相似毒性。因此，不推荐阿达木单抗和阿那白滞素联合使用（参见【药物相互作用】部分）。

不推荐同时使用阿达木单抗和其他生物类抗风湿药物（例如阿那白滞素和阿巴西普）或其他 TNF 拮抗剂，因为这样增加了感染包括严重感染和其他潜在药物相互作用的风险（参见【药物相互作用】部分）。

手术

关于接受阿达木单抗治疗患者手术安全性的经验很有限。在对患者计划实行手术时，应考虑到阿达木单抗具有较长的半衰期。接受阿达木单抗治疗的患者需要手术时，应该密切关注患者的感染情况，并且采取适当措施。接受阿达木单抗治疗患者的关节成形术安全性经验也很有限。

小肠梗阻

对克罗恩病治疗无效，则表示肠腔内可能存在固定的纤维性狭窄，需要手术治疗。现有的数据表明，阿达木单抗不会造成肠腔狭窄或导致其加重。

老年人群

接受阿达木单抗治疗的 65 岁以上的患者发生严重感染和恶性肿瘤的频率高于 65 岁以下的患者。其中一些还会出现致命的后果。因此，老年患者治疗时应特别注意有关的感染风险。

对驾驶和操作机器能力的影响

阿达木单抗对驾驶和操作机器有轻微的影响。接受阿达木单抗治疗可能会引起头晕（包括眩晕、视觉障碍和疲劳）（参见【不良反应】部分）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

具有生育能力的女性

建议具有生育可能的女性患者使用适当的避孕方法，避免妊娠，并且在结束本品治疗后至少继续使用该方式 5 个月。

妊娠

大量（大约 2,100 例）前瞻性收集的暴露于阿达木单抗的病例，生产了已知结局的活胎，包括 1,500 多例孕早期暴露病例，未表明新生儿畸形率增加。

在一项前瞻性队列登记研究中，招募了 257 例至少在孕早期接受阿达木单抗治疗的类风湿关节炎（RA）或克罗恩病（CD）女性患者和 120 例未接受阿达木单抗治疗的 RA 或 CD 女性患者。主要终点是重大出生缺陷的患病率，至少出现一个重大出生缺陷的活胎发生率分别是：接受阿达木单抗治疗的 RA 女性中是 6/69（8.7%）。未接受治疗的 RA 女性中是 5/74（6.8%）（未校正的 OR 为 1.31，95% CI 0.38-4.52），接受阿达木单抗治疗的 CD 女性中是 16/152（10.5%），未接受治疗的 CD 女性中是 3/32（9.4%）（未校正的 OR 为 1.14，95% CI 0.31-4.16）。RA 和 CD 联合校正的 OR（考虑了基线差异）是 1.10（95% CI 0.45-2.73）。接受

阿达木单抗治疗和未接受阿达木单抗治疗的女性的次要终点无明显差异，如自然流产，轻微出生缺陷、早产、出生体重指标和严重或机会性感染；未报告死胎或恶性肿瘤。数据的解读可能受到研究方法学的限制，包括样本量小和非随机设计。

在猴中进行的一项毒理学研究表明，本品不具有母体毒性、胚胎毒性和致畸性。尚无阿达木单抗对幼崽产生出生后毒性的临床前数据。

因为本品是 $\text{TNF}\alpha$ 抑制剂，因此在妊娠过程中使用会对新生儿的正常免疫反应产生影响。在妊娠期间，仅在明确需要时使用阿达木单抗。

妊娠期间接受本品的女性，其体内的阿达木单抗可能透过胎盘进入胎儿血清中，从而增加这些婴儿感染的风险。对于在子宫内暴露于阿达木单抗的婴儿，不推荐在其母亲妊娠期间最后一次注射阿达木单抗后的 5 个月内对婴儿接种活疫苗（例如卡介苗疫苗）。

在使用阿达木单抗治疗的 10 例患有炎症性肠病的孕妇中进行的一项独立的临床研究中，测定了母亲血清和脐带血 ($N=10$) 中以及出生日的婴儿血清 ($N=8$) 中的阿达木单抗的浓度。最后一剂的阿达木单抗于分娩前第 1 和第 56 天之间给予。阿达木单抗的浓度在脐带血、婴儿血清和母亲血清中分别为 $0.16\text{-}19.7\mu\text{g/mL}$ 、 $4.28\text{-}17.7\mu\text{g/mL}$ 和 $0\text{-}16.1\mu\text{g/mL}$ 。在除一个病例外的所有病例中，阿达木单抗在脐带血的水平高于在母亲血清的水平，表明阿达木单抗可穿过胎盘。另外，有一名婴儿的血清阿达木单抗水平在以下时间点分别为：第 6 周 ($1.94\mu\text{g/mL}$)、第 7 周 ($1.31\mu\text{g/mL}$)、第 8 周 ($0.93\mu\text{g/mL}$) 和第 11 周 ($0.53\mu\text{g/mL}$)，这表明在子宫内暴露的婴儿在出生后至少 3 个月内仍可以在血清中检测到阿达木单抗。

哺乳

来自已发表文献的有限信息表明，阿达木单抗以极低的浓度通过乳汁排泄，人乳汁中存在的阿达木单抗浓度是母体血清水平的 0.1% 至 1%。在口服给药时，免疫球蛋白 G 蛋白在肠道发生水解，生物利用度较差。预期不会影响接受哺乳的新生儿/婴儿。因此，哺乳期间可以使用阿达木单抗。

生育力

尚无阿达木单抗对生育力影响的临床前数据。

【儿童用药】

目前尚未评估在儿童患者中使用本品的安全性和有效性。

【老年用药】

参见【用法用量】及【注意事项】。

【药物相互作用】

甲氨蝶呤

在类风湿关节炎，幼年特发性关节炎和银屑病关节炎患者中，将阿达木单抗作为单一药物治疗以及与甲氨蝶呤联合用药进行研究。与作为单药治疗相比，阿达木单抗与甲氨蝶呤同时使用时产生的抗体较低。不使用甲氨蝶呤会造成抗体形成增加，加快清除，减少阿达木单抗疗效。虽然甲氨蝶呤会降低阿达木单抗的表观清除率，但根据目前证据，并不建议调整阿达木单抗或甲氨蝶呤的剂量。

生物制剂

不推荐阿达木单抗和阿那白滞素联合用药（参见【注意事项】部分）。

不推荐阿达木单抗和阿巴西普联合用药（参见【注意事项】部分）。

在接受利妥昔单抗治疗并随后接受一种 TNF 拮抗剂治疗的 RA 患者中已观察到更高的严重感染发生率。没有关于同时使用阿达木单抗和其它生物制剂治疗 RA、PsA、AS、CD、UC、Ps、HS 和 UV 患者的充足信息。

不推荐阿达木单抗和其它生物类抗风湿药物或其它 TNF 拮抗剂联合用药，因为这样可能会增加感染和其它潜在药物相互作用的风险。

活疫苗

避免阿达木单抗与活疫苗同时使用（参见【注意事项】部分）。

细胞色素 P450 底物

在慢性炎症过程中升高的细胞因子(如 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-6)水平可能会抑制 CYP450 酶的生成。拮抗细胞因子活性的分子，如阿达木单抗，可能会影响 CYP450 酶的生成。正在使用治疗指数窄的 CYP450 底物治疗的患者，自开始或停止阿达木单抗治疗，建议监测治疗效果（如华法林）或药物浓度（如环孢菌素或茶碱），并且药物的个体剂量可以根据需要进行调整。

药物配伍

由于没有进行药物配伍研究，阿达木单抗不能与其他药物混合使用。

【药物过量】

在临床研究中，没有观察到剂量限制毒性。所评估的最大多次静脉注射剂量为 10mg/kg，大约为推荐剂量的 15 倍。如有过量使用，建议监测患者是否出现不良反应的症状和体征。如果出现，应立即给予适当的治疗。

【临床试验】

参照药：

类风湿关节炎（RA）

国外临床试验

在所有的类风湿关节炎的临床研究中，共有超过 3,000 名患者对阿达木单抗参加了评估。在五项随机、双盲和严格对照的研究中，对阿达木单抗治疗类风湿关节炎的有效性和安全性进行了评估。其中某些患者的治疗时间长达 120 个月。

在 RA 研究 I 中，对 271 名患者进行了评估，这些患者患有中重度类风湿关节炎，年龄不小于 18 周岁，至少对一种改善病情抗风湿药治疗无效，每周使用 12.5 至 25mg 的甲氨蝶呤（如果甲氨蝶呤不能耐受，则使用 10mg）但治疗效果不佳，并且每周甲氨蝶呤用量保持在 10 至 25mg。以上患者每两周皮下注射给以 20，40 或 80mg 的阿达木单抗或安慰剂，共治疗 24 周。

在 RA 研究 II 中，对 544 名患有中重度活动期类风湿关节炎的患者进行评估，患者年龄不小于 18 周岁，至少对一种改善病情抗风湿药治疗无效，皮下注射每两周给以 20 或 40mg 阿达木单抗或者安慰剂，共治疗 26 周；或每周皮下注射阿达木单抗或安慰剂治疗，共治疗 26 周。不能使用其它改善病情抗风湿药。

在 RA 研究 III 中，对 619 名患有中重度活动期类风湿关节炎的患者进行评估，患者年龄不小于 18 周岁，每周使用 12.5 至 25mg 的甲氨蝶呤（如果甲氨蝶呤不能耐受，则使用 10mg）治疗效果不佳。以上患者被分为 3 组，第一组每周使用安慰剂注射治疗 52 周，第 2 组每周使用阿达木单抗 20mg 治疗 52 周，第 3 组每两周皮下注射阿达木单抗 40mg 治疗，间隔的一周给予安慰剂治疗。在 52 周治疗结束后，457 名患者加入到每两周使用 40mg 阿达木单抗和甲氨蝶呤的开放研究之中，共使用 10 年。

在 RA 研究 IV 中，对 636 名患有中重度活动期类风湿关节炎的患者进行初步的安全性评估，患者年龄不小于 18 周岁。参加研究的患者可以从未接受过抗风湿药物的治疗，也可以继续当前的类风湿治疗，但必须至少维持原有治疗 28 天。这些治疗药物可以包括甲氨蝶呤、来氟米特、羟基氯喹、柳氮磺胺吡啶和/或氯金酸钠。患者被随机分配入每两周使用 40mg 阿达木单抗或安慰剂组的研究中，共治疗 24 周。

在 RA 研究 V 中，对从未接受过甲氨蝶呤治疗的 799 名中重度早期活动性

类风湿关节炎（平均罹患时间小于 9 个月）成年患者进行了评估。本研究旨在比较阿达木单抗单药治疗、甲氨蝶呤单药治疗或者阿达木单抗与甲氨蝶呤联合用药，在减轻症状和体征，及减慢关节损伤进展的有效性。在这项研究中，阿达木单抗使用方法为每两周 40mg，使用 104 周。

RA 研究 I、II 和 III 的主要终点，以及研究 IV 的次要终点是在 24 或 26 周时，达到 ACR20 治疗反应的患者百分比。研究 V 的主要终点为 52 周时达到 ACR50 治疗反应患者的百分比。研究 III 和 V 还具有一个主要终点，为 52 周时病变进展的延缓（通过 X 线结果判断）。研究 III 还有一个主要终点为生活质量改变。

ACR 治疗反应

在研究 I、II 和 III 中，接受阿达木单抗治疗的患者达到 ACR20、50 和 70 治疗反应的百分比保持一致。表 3 总结了每两周使用 40mg 阿达木单抗的治疗结果。

表 3 安慰剂对照研究中的 ACR 治疗反应（患者百分比）

治疗反应	研究 I ^{a**}		研究 II ^{a**}		研究 III ^{a**}	
	安慰剂/ MTX ^c n=60	阿达木单 抗 ^b / MTX ^c N=63	安慰剂 n=110	阿达木单 抗 ^b n=113	安慰剂/ MTX ^c n=200	阿达木单 抗 ^b / MTX ^c n=207
ACR20						
6 个月	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12 个月	NA ^d	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
ACR50						
6 个月	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12 个月	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
ACR70						
6 个月	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12 个月	NA	NA	NA	NA	4.5%	23.2%
a.研究 I 24 周时，研究 II 26 周，研究 III 24 周和 52 周时。 b.每两周使用 40mg 阿达木单抗。 c.MTX=甲氨蝶呤。 d.NA 未检测。 **p<0.01，阿达木单抗比安慰剂。						

在 RA 研究 I-IV 中，与安慰剂相比较，所有的 ACR 反应评价标准（关节疼痛和关节肿胀数、患者和医生对疾病和疼痛的评分、健康评估量表（HAQ）评分

以及 CRP (mg/dl) 数值) 均在 24 或 26 周出现了改善。在研究 III 中, 这些改变持续了 52 周。在 RA 研究 III 的扩展开放研究中, 绝大多数取得了 ACR 反应的患者在 10 年中疗效得以保持。在 207 名患者中, 114 名患者在 5 年中连续每两周使用 40mg 阿达木单抗。在这些患者中, 86 名患者 (75.4%) 达到 ACR20; 72 名患者 (63.2%) 达到 ACR50; 41 名患者 (36%) 达到 ACR70。在 207 名患者中, 81 名在 10 年中连续每两周使用 40mg 阿达木单抗。在这些患者中, 64 名患者 (79.0%) 达到 ACR20; 56 名患者 (69.1%) 达到 ACR50; 43 名患者 (53.1%) 达到 ACR70。

在 RA 研究 IV 中, 使用阿达木单抗加常规药物治疗患者 ACR20 的治疗反应显著优于安慰剂加常规治疗的患者 ($p<0.001$)。

在 RA 研究 I-IV 中, 接受阿达木单抗治疗的患者达到具有统计学意义的 ACR20 和 50 治疗反应所需的时间比安慰剂治疗的患者早 1~2 周。

RA 研究 V 中从未接受过甲氨蝶呤治疗的早期类风湿关节炎患者, 与甲氨蝶呤单独用药和阿达木单抗单独用药相比, 使用阿达木单抗与甲氨蝶呤联合治疗可以获得较快的治疗反应, 在 52 周时具有显著的 ACR 治疗反应, 并且在 104 周时这些治疗反应保持稳定 (见表 4)。

表 4 RA 研究 V 中的 ACR 治疗反应 (患者百分比)

治疗反应	MTX n=257	阿达木单 抗 n=274	阿达木单 抗/MTX n=268	<i>P</i> 值 ^a	<i>P</i> 值 ^b	<i>P</i> 值 ^c
ACR20						
52 周	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	<0.001	0.043
104 周	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	<0.001	0.140
ACR50						
52 周	45.9%	41.2%	61.6%	<0.001	<0.001	0.317
104 周	42.8%	36.9%	59.0%	<0.001	<0.001	0.162
ACR70						
52 周	27.2%	25.9%	45.5%	<0.001	<0.001	0.656
104 周	28.4%	28.1%	46.6%	<0.001	<0.001	0.864
a.使用曼-惠特尼 U 检验, 对甲氨蝶呤单独给药治疗和阿达木单抗/甲氨蝶呤联合治疗进行成对比较, 得出 <i>P</i> 值。 b.使用曼-惠特尼 U 检验, 对阿达木单抗单独给药治疗和阿达木单抗/甲氨蝶呤联合治疗进行成对比较, 得出 <i>P</i> 值。 c.使用曼-惠特尼 U 检验, 对阿达木单抗单独给药治疗和甲氨蝶呤单独给药进行成对比较, 得出 <i>P</i> 值。						

在第 52 周时, 接受阿达木单抗/甲氨蝶呤联合治疗的患者中有 42.9%达到了

临床缓解[患者 28 个关节疾病活动得分 (DAS28) 小于 2.6]的效果,而相比之下,接受甲氨蝶呤单独给药治疗的患者这一比例为 20.6%。接受阿达木单抗单独给药治疗的患者这一比例为 23.4%。对于近期诊断患有中重度类风湿关节炎的患者,阿达木单抗/甲氨蝶呤联合用药治疗在临床和统计学方面显著优于甲氨蝶呤 ($p<0.001$) 和阿达木单抗单独用药 ($p<0.001$),可以使中重度类风湿关节炎患者恢复到较轻的疾病状态。而两种单独给药的疗效则相似 ($p=0.447$)。

影像学结果

在 RA 研究 III 中,接受阿达木单抗治疗的患者平均类风湿关节炎患病时间约为 11 年。采用放射学检查的方式对关节损伤进行评估,得出改良总 Sharp 评分 (TSS) ——评估骨破坏和关节间隙狭窄的改变情况。在第 6 个月和 12 个月时,接受阿达木单抗/甲氨蝶呤联合治疗的患者与仅使用甲氨蝶呤单独治疗的患者相比较,在放射学检查方面表现出明显减缓的病变进展 (见表 5)。

在 RA 研究 III 的扩展开放研究中,一部分患者的关节机构损坏进程的减慢可以持续 8~10 年。在第 8 年时,对 207 名每两周接受 40mg 阿达木单抗治疗患者中的 81 名进行了放射学检查评估。在这些患者中,有 48 名未出现关节结构损坏的进展,表现为 mTSS 从基线变化为 0.5 或者更低。在第 10 年时,对 207 名每两周接受 40mg 阿达木单抗治疗患者中的 79 名进行了放射学检查评估。在这些患者中,有 40 名未出现关节结构损坏的进展,表现为 mTSS 从基线变化为 0.5 或者更低。

表 5 RA 研究 III 中 12 个月内放射学评估的平均分值变化

	安慰剂 /MTX ^a	阿达木单抗 /MTX 每两周 40mg	安慰剂/MTX-阿达木 单抗/MTX (95%置信 区间 ^b)	P 值
TSS	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001 ^c
关节破坏评分	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001
JSN ^d 评分	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002
a. 甲氨蝶呤 b. 甲氨蝶呤和阿达木单抗之间评分改变差异的 95%置信区间 c. 基于等级分析 d. 关节间隙狭窄				

在 RA 研究 V 中,采用放射学检查方式对关节损伤进行评估,并且得出 TSS (见表 6)。

表 6 RA 研究 V 中 52 周时放射学评估的平均分值变化

	MTX n=257 (95%置信 区间)	阿达木单抗 n=274 (95%置信 区间)	阿达木单抗 /MTX n=268 (95% 置信区间)	<i>P</i> 值 ^a	<i>P</i> 值 ^b	<i>P</i> 值 ^c
TSS	5.7 (4.2- 7.3)	3.0 (1.7- 4.3)	1.3 (0.5- 2.1)	<0.001	0.0020	<0.001
关节破 坏评分	3.7 (2.7- 4.7)	1.7 (1.0- 2.4)	0.8 (0.4- 1.2)	<0.001	0.0082	<0.001
JSN ^d 评 分	2.0 (1.2- 2.8)	1.3 (0.5- 2.1)	0.5 (0-1.0)	<0.001	0.0037	0.151
a.使用曼-惠特尼 U 检验，对甲氨蝶呤单独给药治疗和阿达木单抗/甲氨蝶呤联合治疗进行成对比较，得出 <i>P</i> 值。 b.使用曼-惠特尼 U 检验，对阿达木单抗单独给药治疗和阿达木单抗/甲氨蝶呤联合治疗进行成对比较，得出 <i>P</i> 值。 c.使用曼-惠特尼 U 检验，对阿达木单抗单独给药治疗 and 甲氨蝶呤单独给药进行成对比较，得出 <i>P</i> 值。 d.关节间隙狭窄程度。						

在治疗 52 周和 104 周后，与甲氨蝶呤单独给药（分别为 37.4%和 33.5%， $p<0.001$ ）和阿达木单抗单独给药（分别为 50.7%， $p<0.002$ 和 44.5%， $p<0.001$ ）相比较，采用阿达木单抗/甲氨蝶呤联合用药治疗患者病变无进展的百分比（分别为 63.8%和 61.2%）升高（与基线比较骨质破坏的改良 SHARP 不超过 0.5）。

生活质量和身体机能

在四个严格对照的研究中，使用健康评估量表（HAQ）对患者健康相关的生活质量和身体机能进行评估，这是研究 III 中预先确定的 52 周时评估的主要终点。与安慰剂组相比，四个研究中使用阿达木单抗的各组均表现显著的 HAQ 评分改善；而在第 52 周，研究 III 中观察到了同样的结果；简明健康调查表（SF36）的结果、具有显著统计学意义的生理健康评分（PCS）以及显著统计学意义的疼痛及活动性评分也支持同样的结果。在研究 I，III 和 IV 中，通过慢性疾病治疗评分（FACIT）评估，患者的疲劳度下降。

在 RA 研究 III 中，绝大多数患者身体机能的改善一直持续到开放研究的第 520 周（120 个月）。对生活质量改善的监测长达 156 周（36 个月），这段时间内改善持续存在。

在 RA 研究 V 第 52 周时，阿达木单抗/甲氨蝶呤联合用药与甲氨蝶呤和阿达木单抗单独用药相比，HAQ 与身体机能 SF36 的评分较高（ $p<0.001$ ），这种情况

一直持续至 104 周。

中国临床试验

在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究中，对 302 名患有中重度类风湿关节炎并同时伴随甲氨蝶呤治疗的中国受试者进行了研究。在接受 40mg 阿达木单抗治疗的受试者中，57.0% 的患者在 12 周获得了 ACR20 反应（相对于安慰剂， $P=0.004$ ），这是本研究有效性评价的主要指标。在接受 80mg 阿达木单抗治疗的受试者中，51.2% 的患者在 12 周获得了 ACR20 反应（相对于安慰剂， $P=0.026$ ）。有效性的次要指标 ACR50 和 ACR70 以及 ACR 各项应答（例如晨僵，肿胀关节计数，健康评估量表以及 CRP 数值）都表明，中国患者和西方患者对阿达木单抗的应答水平相同。接受 40mg 阿达木单抗治疗的受试者在揭盲之后，每隔一周仍然持续使用阿达木单抗直至 24 周。其中在双盲研究中，接受过阿达木单抗治疗的患者在揭盲后至 24 周仍然保持同样的应答率，对照组患者的应答也提高到与最初接受阿达木单抗治疗的患者一样。

强直性脊柱炎（AS）

国外临床试验

在两组随机、为期 24 周的双盲、安慰剂对照研究中，对 393 名常规治疗效果不佳的活动性强直性脊柱炎（所有组别中疾病活动性[Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数（BASDAI）]的平均值为 6.3）的患者每两周给予阿达木单抗 40mg 进行治疗评价。其中 79 名患者（20.1%）合并使用改善疾病抗风湿药物治疗，37（9.4%）名患者合并使用糖皮质激素治疗。在双盲试验之后进行了开放试验期，患者每两周接受 40mg 阿达木单抗皮下注射，持续 28 周。在 12，16 或 20 周，没有达到 ASAS20 的受试者（ $n=215$ ，54.7%）退出开放的每两周 40mg 阿达木单抗皮下注射试验，随后作为双盲统计学分析研究中的无反应者接受治疗。

在 315 名患者的大样本 AS 研究中（研究 1），与安慰剂治疗相比，接受阿达木单抗治疗的患者显示强直性脊柱炎的症状和体征明显改善。第 2 周即可观察到显著的治疗反应，并持续至第 24 周（表 7）。

表 7 在安慰剂对照 AS 研究（研究 I）中的治疗反应：缓解症状和体征

治疗反应	安慰剂 N=107	阿达木单抗 N=208
ASAS ^a 20		
2 周	16%	42%***
12 周	21%	58%***
24 周	19%	51%***
ASAS50		
2 周	3%	16%***
12 周	10%	38%***
24 周	11%	35%***
ASAS70		
2 周	0%	7%**
12 周	5%	23%***
24 周	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2 周	4%	20%***
12 周	16%	45%***
24 周	15%	42%***
***, **在第 2、12 和 24 周阿达木单抗和安慰剂的所有比较均具有统计学显著性, $p < 0.001$, < 0.01 a. 强直性脊柱炎评估 b. Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数		

在 SF36 和强直性脊柱炎生活质量问卷（ASQoL）方面，接受阿达木单抗治疗的患者的症状在第 12 周出现了显著的改善，并维持至第 24 周。

在 82 名成年活动期强直性脊柱炎患者的小范围、双盲、随机、安慰剂对照 AS 研究中（研究 II）也表现出相似的趋势（不全部具有统计学显著性）。

中国临床试验

在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究中，对 344 名患有活动性强直性脊柱炎且对至少 1 种非甾体类抗炎药物治疗（NSAID）疗效不佳或无法耐受的中国成年受试者进行了研究。在接受 40mg 阿达木单抗治疗的受试者中，67.2%的患者在第 12 周获得了有效性的主要指标 ASAS20 应答（相对于安慰剂， $P < 0.001$ ），高于西方受试者（58.2%和 47.4%）。而有效性的次要指标如 ASAS40、ASAS50 和 ASAS70 应答率、BASDAI50（Bath 强直性脊柱炎疾病活动性指数）应答率、ASAS5/6 标准、部分缓解反应、C 反应蛋白（CRP）、BASMI₂（两步法 Bath 强直性脊柱炎测量指数）和 MASES（Maastricht 强直性脊柱炎附着点炎评分）均表明，中国患者和西方患者对阿达木单抗的应答水平相同。揭盲后又进行

了开放性试验期，患者接受 40mg 阿达木单抗每两周一次治疗持续 12 周。双盲阶段接受过阿达木单抗的受试者在揭盲后，其 ASAS40/50/70 应答率、ASAS5/6 应答率、ASAS 部分缓解率和 BASDAI50 应答率至第 24 周均有增加，且对 C 反应蛋白、BASMI₂ 和 MASES 的应答率均保持原有水平。原安慰剂组受试者对阿达木单抗的应答率也提高到与最初接受阿达木单抗治疗的受试者一样。

接受阿达木单抗治疗的受试者组，在第 12 周的强直性脊柱炎活动分数（ASDAS）总分、患者总体评分（PTGA）-疼痛分数、ASDAS 病情非活动状态分类、BASMI_{lin}（线性法 BASMI 指数）、HAQ-S（针对脊椎关节病修改的健康状况调查问卷）总分以及 WPAI-SHP（工作能力及活动障碍指数-特别健康问题）（出勤率、对工作能力的整体影响、活动障碍）评分等的结果在统计学上均显著优于安慰剂组，这再次表明阿达木单抗能有效地缓解强直性脊柱炎患者的症状和体征。

银屑病（Ps）

国外临床试验

在对适合系统治疗或光疗的成人慢性斑块状银屑病（累及≥10%体表面积，以及银屑病面积和严重指数（PASI）≥12 或≥10）患者进行的随机、双盲研究中，对阿达木单抗的安全性和疗效进行了评估。有 73%的加入了银屑病研究 I 和 II 的患者之前接受了系统治疗和光疗。在随机双盲的银屑病研究 III 中，还针对适于系统治疗的慢性中重度斑块状银屑病伴手和/或足部银屑病的成年患者进行了阿达木单抗的安全性与疗效评价。

银屑病研究 I (REVEAL) 共在三个治疗阶段中对 1,212 名患者进行了评估。在阶段 A 中，患者首剂接受 80mg 剂量的安慰剂或阿达木单抗治疗，自初次给药后 1 周开始每两周给予 40mg。治疗 16 周后，治疗应答达到 PASI 75 的患者（PASI 评分相对于基线值至少改善 75%）进入研究阶段 B，并接受开放性的每两周一次 40mg 阿达木单抗治疗。在第 33 周时，仍保持至少 PASI 75 应答且在阶段 A 中被随机分配至活性药物治疗组的患者，在阶段 C 中被重新随机分配，每两周接受 40mg 阿达木单抗治疗或安慰剂治疗，持续 19 周。所有组别中，PASI 的平均基线值为 18.9，医师整体评估指标（PGA）的基线值范围从“中度”（53%的受试者），“严重”（41%）至“非常严重”（6%）。

银屑病研究 II (CHAMPION) 对比了阿达木单抗和甲氨蝶呤以及安慰剂治

疗的安全性和疗效，共纳入了 271 名患者。患者分别接受了安慰剂治疗，或者 MTX 治疗，初始剂量为 7.5mg，随后剂量逐步增加直至第 12 周达到最大剂量 25mg，或者阿达木单抗治疗，初始剂量为 80mg，随后每两周给以 40mg（自首次给药后一周开始），持续 16 周。目前还没有比较阿达木单抗和 MTX 治疗超过 16 周的数据。接受 MTX 治疗的患者如果在第 8 周和/或 12 周达到至少 PASI 50 应答，则不进一步增加用药剂量。所有治疗组别中，PASI 的平均基线值为 19.7，医师整体评估指标（PGA）的基线值范围从“轻度”（<1%），“中度”（48%），“严重”（46%）至“非常严重”（6%）。

参与所有 2 期和 3 期银屑病研究的患者可进入一项开放性延伸试验，在这项试验中患者至少额外接受 108 周的阿达木单抗治疗。

在银屑病研究 I 和 II 中，主要终点为第 16 周时达到 PASI 75 应答的患者的比例（表 8 和 9）。

表 8 银屑病研究 I（REVEAL）16 周时的疗效结果

	安慰剂 N=398 N (%)	阿达木单抗每两周 40mg N=814 N (%)
≥ PASI 75 ^a	26 (6.5)	578 (70.9) ^b
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0) ^b
PGA: 清除/极轻度	17 (4.3)	506 (62.2) ^b
a. 达到 PASI 75 应答的患者比例为中心调整后的数值		
b. p<0.001, 阿达木单抗比安慰剂		

表 9 银屑病研究 II（CHAMPION）16 周时的疗效结果

	安慰剂 N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	阿达木单抗每两周 40mg N=108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6) ^{ab}
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7) ^{cd}
PGA: 清除/极轻度	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1) ^{ab}
a. p<0.001 阿达木单抗比安慰剂			
b. p<0.001 阿达木单抗比甲氨蝶呤			
c. p<0.01 阿达木单抗比安慰剂			
d. p<0.05 阿达木单抗比甲氨蝶呤			

在银屑病研究 I 中，在第 33 周时达到 PASI 75 应答且被重新随机分配为使

用安慰剂的患者中，（有 28% 的患者“丧失充分应答”（以第 33 周至第 52 周的 PASI 评分判断，与基线相比 PASI 改善低于 50%，且与第 33 周相比，PASI 评分至少增加 6 分），而在继续使用阿达木单抗治疗的患者中，只有 5% 的患者“丧失充分应答”，两者比较 $p < 0.001$ 。在那些被重新随机分配为使用安慰剂治疗而丧失充分应答，但随后加入了开放延伸试验的患者中，在重新接受阿达木单抗治疗的第 12 和 24 周后，重新获得 PASI 75 应答的比例分别为 38%（25/66）和 55%（36/66）。

在银屑病研究 I 中，共有 233 名在第 16 周和第 33 周达到 PASI 75 应答的患者完成了 52 周的阿达木单抗持续治疗，并且在扩展开放试验中继续接受阿达木单抗治疗。在接受额外的 108 周（总共 160 周）开放性治疗后，这些患者中达到 PASI 75 和 PGA 清除/极轻度应答的比例分别为 74.7% 和 59.0%。而如果将那些因不良事件、缺乏疗效或药物剂量增加而退出研究的患者视为无应答者，则那些接受额外的 108 周（共 160 周）开放性治疗的患者的 PASI 75 和 PGA 清除/极轻度应答的比例分别为 69.6% 和 55.7%。

在一项开放延伸研究中，共有 347 名稳定应答者加入了停药和再用药评估。在停药期间，患者的银屑病症状随时间推移而复发，中位复发（PGA 转为“中度”或更严重）时间约为 5 个月。但没有患者在停药期间出现反弹。无论在停药期间是否复发，在进入再用药期的 285 名患者中，76.5% 的患者（218/285）在重新接受阿达木单抗治疗 16 周后达到 PGA 清除/极轻度应答（在停药期间复发和未复发的患者获得应答的比例分别为 69.1% [123/178] 和 88.8% [95/107]）。再用药期的安全性特征和停药前相似。

与安慰剂（研究 I 和 II）或甲氨蝶呤（研究 II）相比，应用阿达木单抗的患者在第 16 周时的 DLQI（皮肤病生活质量指数）较基线出现了显著改善。在研究 I 中，与安慰剂相比，阿达木单抗治疗患者的 SF-36 的生理和心理健康分值也出现了显著的改善。

在一项开放延伸研究中，对那些由于 PASI 应答低于 50% 而将阿达木单抗用药剂量从每两周 40mg 增加至每周 40mg 的患者进行了评估，结果发现分别有 26.4%（92/349）和 37.8%（132/349）的患者，在剂量增加 12 周和 24 周后达到了 PASI 75 应答。

银屑病研究 III（REACH）在 72 名中重度慢性斑块状银屑病合并手/足部银

屑病的患者中比较了阿达木单抗与安慰剂的疗效和安全性。患者接受连续 16 周的阿达木单抗治疗（首剂 80mg，自首次给药后一周开始每两周 40mg），或安慰剂治疗。在第 16 周时，与接受安慰剂治疗的患者相比，接受阿达木单抗治疗的患者手和/或足的 PGA 达到清除/极轻度的比例较高，两组差异存在统计学意义（30.6% vs 4.3% $[P=0.014]$ ）。

银屑病研究 IV 对比了阿达木单抗和安慰剂治疗 217 名中重度成年银屑病甲患者的有效性和安全性。患者接受初始剂量为 80mg 阿达木单抗，然后每两周给予 40mg 阿达木单抗（首次给药后第一周开始），或安慰剂治疗，持续 26 周，随后是接受阿达木单抗 26 周的开放性治疗。银屑病评估包括改良的银屑病严重程度指数(mNAPSI)、银屑病医师整体评估(PAG-F)和银屑病严重程度指数(NAPSI)（参见表 10）。在皮损程度不同的银屑病甲患者($BSA \geq 10\%$ [60%的患者]和 $BSA < 10\%$ 和 $\geq 5\%$ [40%的患者]) 中，阿达木单抗均显示了治疗获益。

表 10 银屑病研究 IV 的第 16 周、第 26 周、第 52 周疗效结果

终点	第 16 周 安慰剂对照		第 26 周 安慰剂对照		第 52 周 开放
	安慰剂 N=108	阿达木单抗 40mg 每两周 N=109	安慰剂 N=108	阿达木单抗 40mg 每两周 N=109	阿达木单抗 40mg 每两周 N=80
$\geq mNAPSI$ 75(%)	2.9	26.0 ^a	3.4	46.6 ^a	65.0
PGA-F 清除或极轻度和 ≥ 2 级改善 (%)	2.9	29.7 ^a	6.9	48.9 ^a	61.3
手指甲 NAPSI 总分的变化率(%)	-7.8	-44.2 ^a	-11.5	-56.2 ^a	-72.2
^a $P < 0.001$ ，阿达木单抗 vs 安慰剂					

与接受安慰剂的患者相比，接受阿达木单抗治疗的患者第 26 周的 DLOI 显示出统计学意义的改善。

中国临床试验

在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究中，对 425 名对至少一种系统治疗（包括环孢素、甲氨蝶呤或光化学疗法 PUVA）疗效不佳，或有禁忌，或不耐受的中国成人中重度慢性斑块状银屑病患者进行了研究。研究包括初始 12 周的双盲、安慰剂对照治疗期，入组患者按照 4:1 的比例随机分配接受每隔一周 40mg 阿达木单抗或相匹配的安慰剂治疗。所有治疗组别中，PASI 的平均基线值为 27.7，DLQI（皮肤病生活质量指数）的平均基线值为 14.5，医师整体评估指标（PGA）的基线值范围从“中度”（63.8%的受试者）、“显著”（32.5%）至“重度”（3.8%）。

阿达木单抗每隔一周 40mg 给药组第 12 周时达到主要终点（即 PASI 75）的患者比例（77.8%）显著高于安慰剂组（11.5%）（ $P<0.001$ ）。此外，对于阿达木单抗组的次要终点指标，例如，PGA 的清除或降低、PASI 90、PASI 100、DLQI 以及 SF-36 的生理和心理健康分值，在接受阿达木单抗治疗的患者中达到应答的患者比例显著高于接受安慰剂治疗的患者。患者将继续参与开放性研究接受阿达木单抗每隔一周给药至第 24 周。在开放性研究阶段，先前在双盲期接受阿达木单抗治疗的患者在 24 周内稳定维持了应答率，在双盲期接受安慰剂治疗的患者其应答率上升至与阿达木单抗治疗组一致。

葡萄膜炎（UV）

国外临床试验

在 2 项随机、双盲、安慰剂对照研究（UV I 和 II）中，对阿达木单抗在非感染性中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和全葡萄膜炎成人患者（个别前葡萄膜炎患者除外）中的安全性和有效性进行了评估。患者按首次剂量为 80mg，然后每两周 40mg（自首次给药后 1 周开始）的方式接受安慰剂或阿达木单抗。允许与稳定剂量的一种非生物免疫抑制剂联用。

研究 UV I 评估了 217 例活动性葡萄膜炎患者，这些患者同时接受糖皮质激素治疗（按 10 至 60mg/天的剂量口服泼尼松）。所有的患者在入组研究时，接受了 2 周的 60mg/天（标准化剂量）泼尼松治疗，随后进行强制性泼尼松逐步减量，并在第 15 周前完全停用糖皮质激素。

研究 UV II 评估了 226 例为了控制病情而需要长期进行糖皮质激素治疗（基线时按 10 至 35mg/天的剂量口服泼尼松）的非活动性葡萄膜炎患者。随后患者

强制性逐步减少泼尼松剂量，在第 19 周前完全停用糖皮质激素。

两项研究的主要疗效终点为“出现治疗失败的时间”，通过多组分转归，根据炎症性脉络膜、视网膜和/或炎症性视网膜血管损害、前房（AC）细胞分级、玻璃体浑浊（VH）分级和最佳矫正视力（BCVA）的结果确定治疗失败。

完成研究 UV I 和 UV II 的患者有资格入组非对照长期扩展研究，原始计划的持续时间为 78 周。允许患者在第 78 周以后继续接受研究药物治疗，直至他们获得阿达木单抗的治疗。

临床应答

两项研究的结果表明，与接受安慰剂的患者相比，接受阿达木单抗治疗的患者降低了治疗失败的风险且具有统计学意义（详见表 11）。两项研究表明了阿达木单抗相比于安慰剂，对治疗失败率存在早期及持久的影响（详见图 1）。

表 11 研究 UV I 和 UV II 中至治疗失败的时间

分析治疗	N	失败 N (%)	至失败的 中位时间 (月)	HR ^a	HR ^a 的 CI 95%	P 值 ^b
研究 UV I 中，在第 6 周时或第 6 周后至治疗失败的时间 主要分析（ITT）						
安慰剂	107	84 (78.5)	3.0	--	--	--
阿达木单抗	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36,0.70	<0.001
研究 UV II 中，在第 2 周时或第 2 周后至治疗失败的时间 主要分析（ITT）						
安慰剂	111	61(55.0)	8.3	--	--	--
阿达木单抗	115	45(39.1)	NE ^c	0.57	0.39,0.84	0.004

备注：在第 6 周时或第 6 周后（研究 UV I），或在第 2 周后（研究 UV II）的治疗失败被计为事件。因治疗失败以外的原因而退出试验的，在退出时对其进行审查。

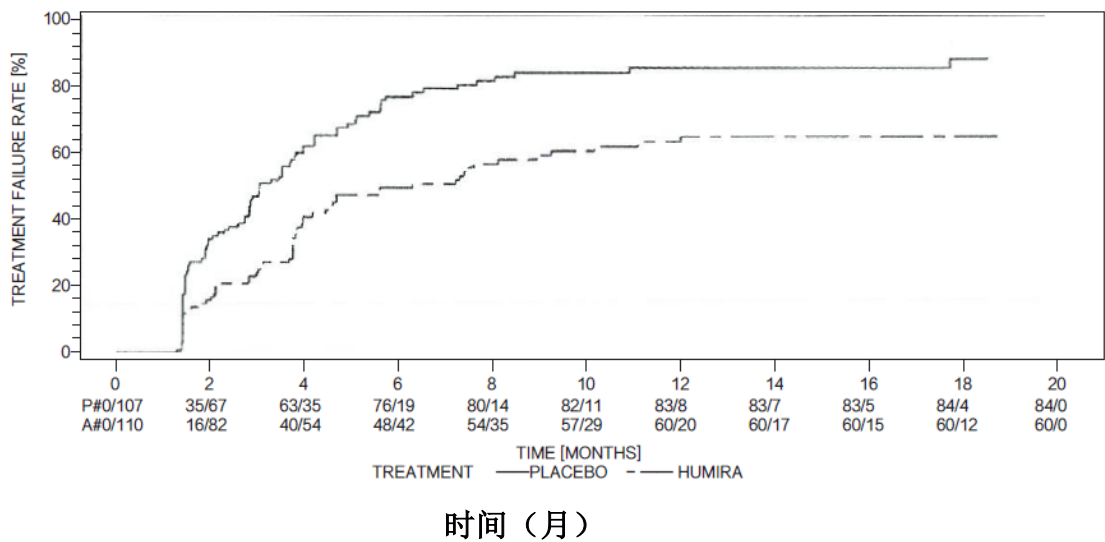
a 阿达木单抗 vs 安慰剂的 HR（源于以治疗为处理因素的风险比例回归法）

b 双侧对数检验 P 值

c NE=不可估计。处于风险暴露的受试者中，其出现事件的人数不足一半。

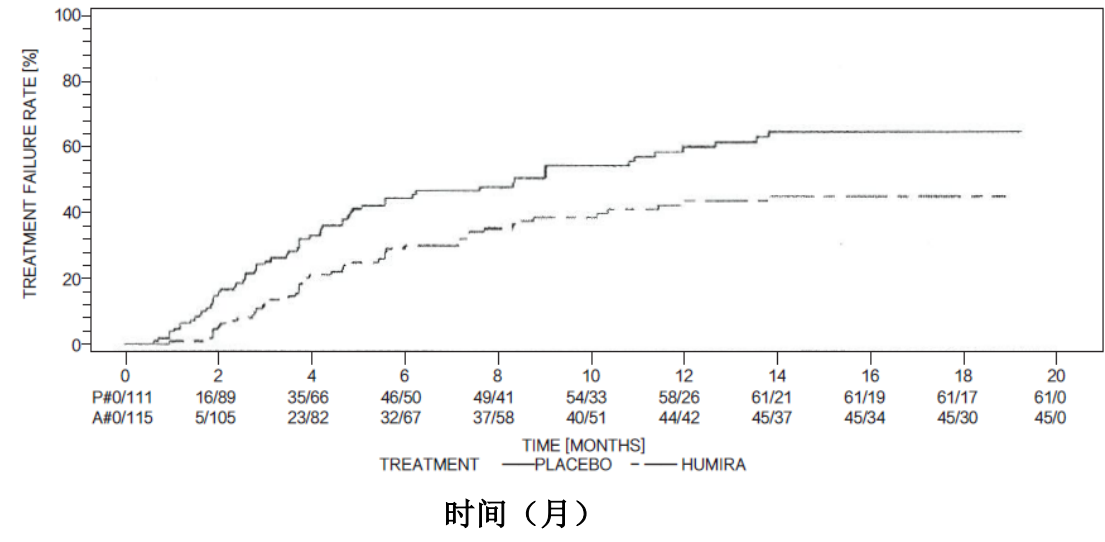
图 1 总结在第 6 周时或第 6 周后（研究 UVI）或在第 2 周时或第 2 周后（研究 UV II）至治疗失败的时间的 Kaplan-Meier 曲线

治疗失败（%）



研究 UVI 治疗 — 安慰剂 ——阿达木单抗

治疗失败（%）



研究 UV II 治疗 — 安慰剂 ——阿达木单抗

备注：P# = 安慰剂（事件的数量/处于暴露风险中的人数）；A# = 阿达木单抗注射液（事件的数量/处于暴露风险中的人数）。

研究 UV I 中，阿达木单抗相对于安慰剂，可观察到治疗失败的每个组分均

有差异并有统计学意义，表明阿达木单抗优于安慰剂。研究 UV II 中，仅仅观察到视力的差异具有统计学意义，但其它组分在数值上表明阿达木单抗有优势。

在研究 UV I 和 UV II 的非对照长期延伸阶段中的 424 位受试者中，60 位受试者被认为不合格（例如，由于偏差或由于继发于糖尿病视网膜病变的并发症，由于白内障手术和玻璃体切除术引起的并发症），并从初步疗效分析中排除。在剩下的 364 位患者中，269 位（74%）可评价的患者完成了 78 周的阿达木单抗开放标签治疗。基于实际观测数据分析法，216 位（80.3%）患者处于疾病静止期（无活动性炎性病变，AC 细胞评级 $\leq 0.5+$ ，VH 评级 $\leq 0.5+$ ），且联合使用类固醇的日剂量 $\leq 7.5\text{mg}$ ；178 位（66.2%）患者处于不使用类固醇的疾病静止期。在第 78 周时，眼部参数，最佳矫正视力（BCVA， <5 个字母恶化）改善或维持的比例为 88.6%。第 78 周之后的数据大致与这些结果一致，但此后入组的受试者例数减少，总体而言，中止研究的患者中，18%的患者由于不良事件而中止，8%的患者由于对阿达木单抗治疗应答不充分而中止。

生活质量

在两项临床研究中，采用 NEIVFQ-25 对视力相关功能的患者报告结局进行了测定。阿达木单抗在大多数分项中存在数值上的优势，总体视觉、眼球疼痛、近距离视觉、心理健康和总分数的差异均值具有统计学意义（研究 UV I）；总体视觉和心理健康的差异均值具有统计学意义（研究 UV II）。视觉相关性效果中，“色觉”在数值上不利于阿达木单抗（研究 UV I）；色觉、周边视觉和近距离视觉在数值上不利于阿达木单抗（研究 UV II）。

本品：

中国临床试验：

在一项随机、双盲、多中心、阳性药平行对照的临床研究中，比较本品与阿达木单抗注射液（修美乐®）在中重度斑块状银屑病患者中的有效性及安全性。

262 例既往接受过至少一种传统抗银屑病治疗，且对该治疗不敏感，或不耐受，或有禁忌，或治疗失败的中重度斑块状银屑病患者参加了临床试验。其中，本品组为 132 例，修美乐®组为 130 例。所有受试者均接受本品或修美乐®皮下注射，首次 80mg，1 周后皮下注射 40mg，之后每 2 周皮下注射 40mg，直至 48 周治疗结束。该临床研究的主要终点为第 16 周时 PASI 相对于基线改善的百分比，次要终点包括 7 个访视时间点 PASI 75 百分比、PGA 和 DLQI 变化情况。

对主要终点“第 16 周时 PASI 相对于基线改善的百分比”进行分析，无论本品组还是修美乐®组，PASI 改善率均超过 80%，本品组和修美乐®组 LSMEANS 和 95%CI 分别为 85.14 (80.72,89.56) 和 84.50 (80.13, 88.87)。比较两组间的疗效差异，两组疗效差值为 0.64 (-3.34, 4.62)，95%CI 均处于在预先设定的标准 (-15%, 15%) 之间。可以认为，本品治疗中重度斑块状银屑病的疗效等效于修美乐®。

在本研究其他的次要疗效指标的评估中，两组间的 PASI 75 反应率、PASI 相对于基线改善的百分比、PGA 达到清除或几乎清除受试者比例、DLQI 较基线变化均未显示出统计学差异，疗效相当。

【药理毒理】

药理作用

阿达木单抗可以与 TNF 特异性结合，通过阻断 TNF 与 p55 和 p75 细胞表面的 TNF 受体的相互作用从而消除其生物学功能。

阿达木单抗还可以调节由 TNF 介导或调控的生物学效应，包括改变对白细胞游走起到重要作用的粘附分子的水平（ELAM-1，VCAM-1 和 ICAM-1，半数抑制浓度为 0.1~0.2nM）。

毒理研究

生殖毒性：在食蟹猴胚胎-胎仔发育/围产期发育毒性研究中，阿达木单抗剂量达到 30 和 100mg/kg/周（每组 9~17 只猴），没有对胎仔造成危害。

【药代动力学】

参照药：

在皮下注射单剂量 40mg 阿达木单抗后，阿达木单抗的吸收和分布缓慢，在给药后 5 天达到血清峰浓度。在三组研究中，采用 40mg 单剂量给药后，阿达木单抗的绝对生物利用度平均为 64%。以 0.25 至 10mg/kg 的浓度范围进行单剂量静脉注射后，其浓度呈剂量依赖性。使用 0.5mg/kg (~40mg) 的剂量注射后，清除范围从 11 至 15ml/小时，稳态表观分布容积 (Vss) 为 5~6 升，平均终末消除半衰期大约为 2 周。几例类风湿关节炎患者关节滑液中阿达木单抗的浓度为血清中浓度的 31~96%。

每两周皮下注射 40mg 阿达木单抗后，类风湿关节炎患者稳态时平均浓度分

别为 5µg/ml（未联合使用甲氨蝶呤）和 8~9µg/ml（联合使用甲氨蝶呤）。血清中阿达木单抗在稳态时浓度随着每两周 20、40 和 80mg 以及每周皮下注射的剂量成比例增长。

在成人银屑病病患者中，在每两周接受 40mg 阿达木单抗单药治疗时，稳态时平均谷浓度为 5µg/ml。

对于成年葡萄膜炎患者，第 0 周给予 80mg 的负荷剂量，然后是每两周给予 40mg 阿达木单抗（自第 1 周开始），测得平均稳态浓度大约为 8 至 10µg/ml。

一项对 24 位患有轻度类风湿关节炎的中国受试者进行的药代动力学研究，评估了单剂量皮下注射阿达木单抗的药代动力学特征，采用 40mg 和 80mg 单次给药后约 7 天达到血清峰浓度，平均达峰浓度分别为 4µg/ml 和 8µg/ml，清除范围分别为 7~28ml/小时和 6~21ml/小时，表观分布容积分别为 5~8L 和 6~10L，平均终末消除半衰期分别约为 1.4 周和 2 周。

群体药物动力学分析的数据来自于 1300 名类风湿关节炎的患者，趋势表明随着患者体重的增加阿达木单抗的清除率升高。在具有可测定 AAA（抗阿达木单抗抗体）的患者中，血清游离阿达木单抗（没有与 AAA 结合）的水平较低。没有在儿童患者或肝肾功能不良的患者中对阿达木单抗进行该项研究。

本品：

一项在中国健康男性受试者中进行的随机、双盲、平行对照的药代动力学研究，评估本品和参照药的药代动力学特征，所有受试者均接受单次本品或参照药 40mg 皮下注射，本品组 104 例，参照药组 106 例。主要对 AUC_{0-t}、C_{max} 进行药代动力学相似性分析，试验结果显示：本品组 AUC_{0-t} 和 C_{max} 的几何调整均值分别为 1823.32µg*h/mL 和 3.31µg/mL，参照药组 AUC_{0-t} 和 C_{max} 的几何调整均值分别为 1724.59µg*h/mL 和 3.23µg/mL，本品组和参照药组 AUC_{0-t} 和 C_{max} 的几何调整均值比值（90%置信区间）分别为 105.72%（97.07%~115.15%）和 102.22%（96.20%~108.61%），其 90%CI 均处于设定的等效性界值区间 80%~125%内，证明本品和参照药具有药代动力学等效性。

药代动力学研究结果还显示单次本品或参照药 40mg 皮下注射后，两组的中位达峰时间 T_{max} 均为 144.00 小时，平均消除半衰期 t_{1/2} 分别为 226.80 小时和 231.94 小时；本品和参照药 C_{max} 的算术均值分别为 3.421 和 3.345 µg/mL，AUC₀₋

t 的算术均值分别为 1938.7497 和 1847.8544 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ， $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 的算术均值分别为 2017.6133 和 1936.4673 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ，清除率的算术均值分别为 22.9 和 24.3 ml/小时，表观分布容积的算术均值分别为 6.2182 L 和 6.7087 L。

【贮藏】

2~8°C 避光储存和运输，未使用的西林瓶和注射器应保存在包装盒内，不能进行冷冻。

【包装】

西林瓶装，1 瓶/盒。配一次性使用无菌注射器 1 支，带注射针。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

YBS10312020

【批准文号】

国药准字 S20200026

【上市许可持有人】

名称：上海复宏汉霖生物制药有限公司

注册地址：上海市徐汇区宜山路 1289 号

【生产企业】

企业名称：上海复宏汉霖生物制药有限公司

生产地址：上海市徐汇区宜山路 1289 号

邮政编码：200233

联系方式：021-3339-5800（总机）

传真：021-3368-1208

免费咨询电话：400-086-6800（周一至周日，全天 24 小时）

一次性使用无菌注射器

本品为一次性使用注射器，适用于皮下、肌肉、静脉注射药液或静脉抽血。

【注册号】 国械注进20193141832

【规格型号】 1ML LS 25GA 5/8IN(0.5mm×16mm RWLB)

【有效期】 五年

【注册人/生产企业名称】 Becton Dickinson Medical (S) Pte. Ltd.碧迪医疗

【生产售后服务单位/住所】中国(上海)自由贸易试验区富特北路458号三层348部位