核准日期：2019年11月04日
修改日期：2020年07月09日；2020年07月28日；2021年03月11日；2021年12月01日

格乐立®（阿达木单抗）是修美乐®（阿达木单抗）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。

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：格乐立® QLETLI®
英文名称：Adalimumab Injection
汉语拼音：Adamu Dankang Zhusheye

【成　　份】

活性成份：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：148,080.4±7.4 Da
辅　　料：冰醋酸
盐酸组氨酸
甲硫氨酸
盐酸精氨酸
聚山梨酯80
氢氧化钠
注射用水

【性　　状】

本品为预填充于注射器中的澄明液体。

【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

本品适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。

克罗恩病

用于充足皮质类固醇和/或免疫抑制治疗应答不充分、不耐受或禁忌的中重度活动性克罗恩病成年患者。

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、或不适合进行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。

多关节型幼年特发性关节炎

本品与甲氨蝶呤合用，用于治疗对一种或多种改善病情抗风湿药（DMARDs）疗效不佳的2岁及2岁以上活动性多关节型幼年特发性关节炎患者。当患者无法耐受甲氨蝶呤治疗，或者连续使用甲氨蝶呤治疗效果不佳时，本品可作为单药治疗（单药治疗的疗效参见【临床试验】部分）。

阿达木单抗尚未在此适应症的2岁以下患儿中进行过研究。

儿童斑块状银屑病

本品用于治疗对局面治疗和光疗疗效不佳或不适于该类治疗的4岁及4岁以上儿童与青少年的重度慢性斑块状银屑病。

本品应只给予将会被密切监测并由医师定期随访的患者。

儿童克罗恩病

本品适用于对糖皮质激素或免疫调节剂（例如：硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤）应答不足的6岁及以上的中重度活动性克罗恩病的患儿减轻症状和体征，诱导和维持临床缓解。

【规　　格】

40mg/0.8ml

【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监控下进行。建议眼科医师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，在患者或及其家属接受了正确注射技术培训后，可以自行注射给药。

可在注射前将本品在室温放置约15至30分钟，在达到室温前不要取下针帽。注射前仔细检查预填充式注射器中的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本品治疗的获益和风险（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40mg。

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。

克罗恩病

对于中重度活动性克罗恩病成年患者，推荐本品的诱导治疗用量为在第0周160mg，在随后的第2周为80mg。

诱导治疗后，推荐每两周一次40mg皮下注射给药。

如患者停用本品后出现体征和症状复发，可重新给予本品治疗，但对于停药超过8周再治疗的经验很少。

维持治疗期间，可以根据临床指导逐步减少皮质类固醇激素的用量。

对每两周一次40mg方案应答下降的患者，可能会通过将用量增加为每两周一次80mg或每周一次40mg而获益。

对治疗4周未应答的患者，可能会通过继续给予维持治疗至12周而获益。对到12周时仍无应答的患者应慎重考虑是否继续治疗。

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。单用本品启始治疗的经验有限。本品可联用糖皮质激素和/或其它非生物免疫调节剂启始治疗。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。

儿童人群

对于儿童人群用法用量的一般提示：

40mg/0.8ml预填充式注射器不支持剂量调整，仅为单次使用产品，对于以下表1、表2和表3所述的低体重患儿请选择本品20mg/0.4ml规格。

多关节型幼年特发性关节炎（2岁及以上患者）

推荐剂量为根据体重给药（表1）。每两周皮下注射给药一次。

表1　用于治疗多关节型幼年特发性关节炎时本品给药剂量

患者体重	给药方案
10kg至＜30kg	每两周20mg
≥30kg	每两周40mg

目前数据表明，通常在治疗12周内可达临床疗效，对在该期间内仍未出现疗效的患者，应谨慎考虑是否继续治疗。

阿达木单抗尚未在此适应症2岁以下的患儿中开展过研究。根据具体治疗需要，可能会提供本品其它规格和/或包装。

儿童斑块状银屑病

4-17岁斑块状银屑病患者接受本品的推荐剂量为根据体重给药（表2），本品的给药方式为皮下注射。

表2　用于治疗多关节型幼年特发性关节炎时本品给药剂量

患者体重	给药方案
15kg至＜30kg	首次剂量为20mg，然后自首次给药后一周开始每两周皮下注射20mg
≥30kg	首次剂量为40mg，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。

如果需要重新使用本品治疗，则应遵守以上剂量与疗程的用药指导。

已经对斑块状银屑病儿童者使用阿达木单抗的安全性进行了平均13个月的评估。

阿达木单抗尚未在此适应症的4岁以下患儿中开展过研究。根据具体治疗需要，本品可能会提供其它规格和/或包装。

儿童克罗恩病

6岁及以上年龄的克罗恩病患儿接受本品的推荐剂量为根据体重给药，如下表所示。皮下注射给药。

表3 用于儿童克罗恩病时本品推荐剂量

患者体重	诱导剂量	维持剂量 在第4周（第29天）开始
17kg至＜40kg	第1天80mg，2周后（第15天）40mg	每两周20mg
≥40kg	第1天160mg（在一天内给予，或在连续两天分开给予），2周后（第15天）80mg	每两周40mg

对到12周时仍无应答的患者应慎重考虑是否继续治疗。

阿达木单抗尚未在此适应症的6岁以下患儿中开展过研究。

根据具体治疗需要，可能会提供本品的其它规格和/或包装。

【不良反应】

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9506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6089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3801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 关症状和史蒂文斯综合征（Stevens-Johnson syndrome）等报告。

儿童人群

总的来说，儿童患者不良事件的发生率及事件类型与成年人相似。

不良反应表

在表4中，按照人体器官分类和频率（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；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4　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、蜂窝组织炎、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、口腔疱疹和牙部感染）、生殖道感染（包括外阴道真菌感染）、尿路感染（包括肾盂肾炎）、真菌感染、关节感染
	偶见	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	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
	偶见	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**
	罕见	白血病1)
	未知	肝脾T细胞淋巴瘤1) 默克尔细胞癌(皮肤神经内分泌癌)1)　卡波西肉瘤
血液和淋巴系统疾病*	十分常见	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
	常见	白细胞增多症、血小板减少症
	偶见	特发性血小板减少性紫癜
	罕见	全血细胞减少症
免疫系统疾病*	常见	超敏反应、过敏(包括季节性过敏)
	偶见	结节病1)、血管炎
	罕见	速发过敏反应1)
代谢和营养疾病	十分常见	血脂升高
	常见	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
	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)
	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	皮肌炎症状恶化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
各类检查*	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
	未知	体重增加2)
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。
2) 在4-6个月的治疗期间，成人适应症中阿达木单抗相对于基线的平均体重变化范围为0.3 kg至1.0 kg，而安慰剂为-0.4 kg至0.4 kg。在没有对照组的长期扩展研究中，平均暴露约1-2年，体重增加了5-6kg，特别是在克罗恩病和溃疡性结肠炎患者中。这种作用背后的机制尚不清楚，但可能与阿达木单抗的抗炎作用有关。

不良反应的描述

注射部位反应

在成人和儿童的关键性对照临床试验中，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

在成人和儿童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5291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），3444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6427名患者共超过26439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）。

阿达木单抗多关节型幼年特发关节炎和附着点炎相关关节炎临床试验中，对249名患者使用阿达木单抗的暴露时间为655.6患者-年的观察，没有发现恶性肿瘤。

阿达木单抗慢性斑块状银屑病儿童患者临床试验中，对77名儿童患者进行80.0患者-年随访，没有发现恶性肿瘤。

阿达木单抗儿童克罗恩病临床试验中，对192名儿童患者进行498.1患者-年随访，没有发现恶性肿瘤。

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1053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%）。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。

在克罗恩病患者中，抗阿达木单抗抗体的检出率为2.6%（7/269）。

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。

接受阿达木单抗治疗的171名4-17岁多关节型幼年特发性关节炎患者中，抗阿达木单抗抗体的检出率为15.8%（27/171）。与阿达木单抗联合甲氨蝶呤治疗相比（5/85，5.9%）。抗阿达木单抗抗体在未联合使用甲氨蝶呤的患者中的检出率为25.6%（22/86）。在2-4岁或4岁及以上且体重＜15kg的多关节型幼年特发性关节患者中，抗阿达木单抗抗体的检出率为7%（1/15），该例患者正在连联用甲氨蝶呤。

儿童银屑病患者中，0.8mg/kg阿达木单抗单药治疗的5/38名受试者（13%）中检出抗阿达木单抗抗体。

中重度儿童活动性克罗恩病患者中，接受阿达木单抗治疗的患者抗阿达木单抗抗体发生率为3.3%。

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

在类风湿关节炎研究I~V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3441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≥3x 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≥3x ULN的发生率为1.8%，对照组发生率为1.8%。

在阿达木单抗对照性克罗恩病和溃疡性结肠炎III期临床试验中，用药周期为4~52周，接受阿达木单抗治疗的患者ALT升高≥3xULN的发生率为0.9%，对照组发生率为0.9%。

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，接受阿达木单抗治疗的2.4%患者和接受对照药物治疗的2.4%患者中出现ALT升高≥3xULN。

4-17岁多关节型幼年特发性关节炎和6-17岁附着点炎相关关节炎的阿达木单抗对照性III期临床试验中，接受阿达木单抗治疗的6.1%患者和接受对照治疗的1.3%患者发生ALT升高≥3xULN。多数ALT升高的患者同时联合使用了甲氨蝶呤。2-＜4岁多关节型幼年特发性关节炎患者的阿达木单抗III期临床试验中未出现ALT升高≥3xULN。

在儿童斑块状银屑病患者中开展的阿达木单抗III期临床试验中未出现ALT升高≥3xULN。

阿达木单抗评估儿童克罗恩病的疗效和安全性III期临床试验中，首先根据体重给予诱导剂量，之后根据体重给予两种维持剂量，用药周期达52周，ALT升高≥3xULN的发生率为2.6%（5/192），其中4例基线伴随使用免疫抑制剂。

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。

【禁　　忌】

对于阿达木单抗或制剂中其它成分过敏者（参见【成分】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。

在使用本品之前、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本品治疗。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本品治疗之前，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，应中断本品治疗，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本品治疗时应当慎重。

严重感染：

使用本品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，不推荐联合使用本品和这些生物制剂治疗RA。

本品不应在活动性感染，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）。在本品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（Tcell enzyme-linked immune-spot assay，T-SPOT.TB）或T细胞酶联免疫吸附技术（quanti FERON-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，禁止使用本品治疗。

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。在开始本品治疗之前，应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进行评估。

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，在使用本品药物进行治疗前，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，在进行本品治疗前，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。

如果在本品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。

强烈建议对在本品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

在本品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。当使用本品治疗时，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本品。对于在使用本品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，并立即停止使用本品。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拮抗剂包括本品进行治疗时，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的中位治疗时间均为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1320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）患者以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）]。在使用本品治疗前及治疗期间，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4848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24605例，超过40215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。应谨慎考虑本品联合硫唑嘌呤或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，应立即停止本品给药，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，应停止本品的治疗，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本品治疗时要特别谨慎，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，医生在给予本品治疗时应格外小心。若发生任何这些疾病，应考虑终止本品给药。已知中间葡萄膜炎与中枢脱髓鞘疾病之间具有相关性。在开始本品治疗前，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，以估计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，应该立即停止本品的使用。

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。使用本品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。

专家推荐若可能的话，儿童患者在开始本品治疗前，应了解符合目前免疫接种指南要求的所有最新免疫接种选择。除了活疫苗外，患者在接受本品治疗时可接种其他疫苗。

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本品后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，在使用本品时应当特别谨慎，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本品。

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。如果在使用本品治疗后，患者出现狼疮样综合征的症状，并且双链DNA抗体阳性时，应该立即停止本品治疗（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，不推荐本品和阿那白滞素联合使用（参见【药物相互作用】部分）。

不推荐同时使用本品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。接受本品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。

儿童人群

见以上免疫接种部分。

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。接受本品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）。

如果过量使用阿达木单抗

如果您意外地比您的治疗医生或药师告知的频率更频繁地注射了阿达木单抗，您应该告知您的治疗医生或药师。您应该始终保留药品的外包装，即使是空的。

如果您停用阿达木单抗

应该当与您的治疗医生就是否停用阿达木单抗进行讨论。停药之后，您的症状可能会复发。

【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个月持续避孕。

妊娠

大量（大约2100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1500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性关节炎（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、出生体量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，阿达木单抗不具有母体毒性、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。

因为阿达木单抗是TNFα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。

妊娠期间接受阿达木单抗的女性，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0.16-19.7μg/mL、4.28-17.7μg/mL和0-16.1μg/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（1.94μg/mL）、第7周（1.31μg/mL）、第8周（0.93μg/mL）和第11周（0.53μg/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，哺乳期间可以使用本品。

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】

参见【适应症】、【用法用量】、【不良反应】及【注意事项】。

【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，并不建议调整本品或甲氨蝶呤的剂量。

生物制剂

不推荐本品和阿那白滞素联合用药（参见【注意事项】部分）。

不推荐本品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。

不推荐本品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

避免本品与活疫苗同时使用（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TNFα、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，自开始或停止本品治疗，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，本品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】

类风湿关节炎（RA）

原研药在国外开展的临床试验：

在所有的类风湿关节炎的临床研究中，共有超过3000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MTX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，以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5总结了每两周使用40mg阿达木单抗的治疗结果。

表5　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周时，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的拓展开放研究中，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6）。

表6　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	p值[a]	p值[b]	p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p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p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治疗进行成对比较，得出p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。而两种单独给药治疗的疗效则相似（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7）。

在RA研究III的拓展开放研究中，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7　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8）。

表8　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)	p值[a]	p值[b]	p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p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p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治疗进行成对比较，得出p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（SF 36）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。

原研药在中国开展的临床试验：

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碟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。

多关节型幼年特发性关节炎(pJIA)

原研药在国外开展的临床试验：

在两项活动性多关节型幼年特发性关节炎患者临床研究（pJIA I和pJIA II）中，对阿达木单抗的安全性和疗效进行了评价。

pJIA I

一项包含171名多关节型幼年特发性关节炎儿童患者（4-17岁）的多中心，随机、双盲、平行组研究对阿达木单抗的安全性和疗效进行了评价。经开放导入的同期（OL LI）患者被分为2组。MTX（甲氨蝶呤）治疗组或非MTX治疗组。非MTX治疗组的患者包括从未接受MTX治疗的患者或至少在使用研究药物前2周停止使用MTX的患者。患者仍继续使用稳定剂量的NSAIDs和/或泼尼松（≤0.2mg/kg/天或最高剂量：10mg/天）。在OL LI期，所有患者每隔一周接受剂量为24mg/m2直至40mg（最大剂量）的阿达木单抗进行治疗并持续16周。患者的年龄分布以及OL LI 期间所接受的最小、中位以及最大剂量见表9。

---

[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。本品说明书与原研产品说明书保持一致。

表 9　患者的年龄分布以及OL LI期所接受的阿达木单抗剂量

年龄组	基线患者数量（%）	最小、中位和最大剂量
4至7岁	31（18.1）	10、20和25mg
8至12岁	71（41.5）	20、25和40mg
13至17岁	69（40.4）	25、40和40mg

第16周出现小儿ACR30应答的患者可进入双盲（DB）阶段并可每隔一周接受剂量为24mg/m2直至40mg（最大剂量）的阿达木单抗或安慰剂进行治疗，治疗时间为32周或直至疾病复发。疾病复发的标准为较基线（≥3个小儿ACR核心标准[共6个]）恶化≥30%、≥2个活动性关节以及在6个标准中，改善程度>30%的标准不超过1个，32周后或疾病复发时，患者可进入开放期的延长研究。

表 10　在多关节型幼年特发性关节炎研究中的Ped ACR应答

分层	MTX		无MTX	
开发阶段				
OL-LI16周				
Ped ACR 30 应答（n/N）	94.1%（80/85）		74.4%（64-86）	
疗效结果				
双盲32周	阿达木单抗/MTX(n=38)	安慰剂/MTX(n=37)	阿达木单抗(n=30)	安慰剂（n=28）
32周^{a}（n/N）末疾病复发	36.8%（14/38）	64.9%（24/37）^{b}	43.3%（13/30）	71.4%（20/28）^{c}
至疾病复发的平均时间	＞32周	20周	＞32周	14周

a　Ped ACR30/50/70在第48周的应答明显比接受安慰剂治疗的大
b　p=0.015
c　p=0.031

第16周对研究有应答的患者（n=144）中，尤其是在研究中接受阿达木单抗进行治疗的OLE期患者的小儿ACR30/50/70/90应答可维持2年。所有19名受试者中，4-12岁基线年龄组中11名和13-17岁基线年龄组中的8名受试者治疗达6年或更久。

患儿对治疗的普遍应答较好，而且与仅接受阿达木单抗治疗相比，少数患者在接受阿达木单抗和MTX联合治疗后可产生抗体。考虑到该结果，推荐将本品和MTX进行联合治疗并可对不适宜使用MTX进行治疗的患者采用本品单一疗法（参见【用法用量】部分）。

pJIA II

一项开放性、多中心研究中对阿达木单抗的安全性和疗效进行了评价，共纳入32名患有中重度活动性多关节型幼年特发性关节炎儿童受试者（2-4岁、或4岁及4岁以上且体重低于15kg）。患者隔周接受24mg/m^2表面积（BSA）至20mg（最大剂量）阿达木单抗单剂量皮下注射给药至少24周。研究期间，大多数受试者联合使用甲氨蝶呤（MTX），较少数报告与糖皮质激素或者非甾体抗炎药（NSAID）联合使用。

第12周和第24周，使用观察数据方法获得PedACR30应答分别为93.5%和90.0%。PedACR50/70/90受试者的比例分别为90.3%/61.3%/38.7%（第12周）和83.3%/73.3%/36.7%（第24周），第24周产生应答（Pediatric ACR 30）的受试者中（30例中有27例），所有接受阿达木单抗治疗受试者的Pediatric ACR 30应答一直维持至OLE期的60周，共有20例受试者治疗达60周或以上。

强直性脊柱炎(AS)

原研药在国外开展的临床试验:

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I），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11）。

表11　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%***
ASAS 50	2 周	3%	16%***
	12 周	10%	38%***
	24 周	11%	35%***
ASAS 70	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）。

原研药在中国开展的临床试验:

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值＜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）、BASMI$_2$（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)

原研药在国外开展的临床试验:

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1212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PASI75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PASI75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PASI50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12和13）。

表12　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13　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）^{a,b}
PASI 100	1（1.9）	8（7.3）	18（16.7）^{c,d}
PGA：清除/极轻度	6（11.3）	33（30.0）	79（73.1）^{a,b}

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PASI75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PASI75应答的患者完成了52周的阿达木单抗持续治疗，并且在开放延伸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PASI75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PASI75和PGA清除/极轻度应答的比例分别为69.6%和55.7%。

在一项扩展开放研究中，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PASI75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，然后每两周给予给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。银屑甲评估包括改良的银屑甲严重程度指数（mNAPSI）、银屑甲医师整体评估（PAG-F）和银屑甲严重程度指数（NAPSI）（参见表14）。在皮损程度不同的银屑甲患者（BSA≥10%[60%的患者]和BSA<10%和≥5%[40%的患者]）中，阿达木单抗均显示了治疗获益。

表14　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
≥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DLQI显示出统计学意义的改善。

原研药在中国开展的临床试验:

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PASI75）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、PASI90、PASI100、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。

儿童斑块状银屑病

原研药在国外开展的临床试验:

针对局部治疗和日光疗法或光疗控制不佳的114名4岁以上的儿童重度慢性斑块状银屑病患者（根据医师整体评估指标（PGA）≥4或受累面积>20%体表面积（BSA）或受累面积>10%　BSA的极厚皮损或者具有临床意义的面部、生殖器或手/足银屑病且（银屑病面积和严重指数）PASI≥20或≥10）中进行的随机双盲、对照品研究对本品疗效进行了评估。

患者分组：每两周接受0.8mg/kg(最大剂量40mg)本品、每两周接受0.4mg/kg(最大剂量20mg)本品、或每周接受甲氨蝶呤（MTX）0.1-0.4mg/kg)(最大剂量25mg)，第16周，相比于随机至每两周0.4mg/kg或MTX的患者，随机至本品0.8mg/kg组中，有更多名患者出现有限应答（e.g,Pasl PASI 75）。

表15 16周儿童斑块状银屑病的有效性结果

	MTX^{a} N=37	本品每两周给药0.8mg/kg N=38
PAS175^{b}	12(32.4%)	22(57.9%)
PGA；清除/极轻度^{c}	15(40.5%)	23(60.5%)

a　MTX=甲氨蝶呤
b　P=0.027，阿达木单抗0.8mg/kg vs MTX
c　P=0.083，阿达木单抗0.8mg/kg vs MTX

达到PASI 75或PGA清除或极轻度的患者退出治疗至多达36周，监测患者的疾病控制是否损失（即，PGA变差至少2级）。之后，患者接受为期16周的阿达木单抗每两周0.8mg/kg再治疗，再治疗期间观察到的应答率与先前双盲阶段相似。PASI　75应答的患者为78.9%（15/19名受试者），PGA清除或极轻度为52.6%（10/19名受试者）。

在研究开放性阶段，PASI 75和PGA清除或极轻度应答在额外52周中保持不变，未发现新的安全性风险。

克罗恩病(CD)

原研药在国外开展的临床试验:

随机、双盲、安慰剂对照的研究中，共对超过1500例中重度活动性克罗恩病（克罗恩病活动性指数（CDAI）≥220和≤450）的患者进行了阿达木单抗疗效和安全性的评价。研究中，允许使用稳定剂量的氨基水杨酸、皮质类固醇激素和/或免疫调节剂，有80%的患者继续使用上述至少一种药物。

两项研究-CD研究I（CLASSIC I）和CD研究II（GAIN）对诱导临床缓解（定义为CDAI＜150）进行了评价。CD研究I中，299例从未使用过TNF拮抗剂的患者被随机分配至以下四个治疗组：第0周和和第2周给予安慰剂；第0周给予160mg、第2周给予80mg阿达木单抗；第0周给予80mg、第2周给予40mg阿达木单抗；第0周给予40mg、第2周给予20mg阿达木单抗。CD研究II中，325例对英夫利西单抗失去应答或不耐受的患者被随机分配接受第0周160mg、第2周80mg阿达木单抗或者安慰剂。原发无应答的患者被排除，未进一步评价。

CD研究III（CHARM）评价了维持临床缓解。CD研究III中，854例患者接受了第0周80mg、第2周40mg阿达木单抗的开放治疗。第4周，将所有的患者随机分配至为期56周的不同组别中，分别为每两周一次40mg、每周一次40mg或安慰剂组。按第4周是否获得临床应答（CDAI下降≥70）进行分层，单独分析。第8周后允许皮质类固醇激素逐渐减量。

表16中列出了CD研究I和CD研究II中诱导临床缓解率和应答率。

表16 诱导临床缓解和应答(患者百分比)

	CD研究I：未使用过英夫利西单抗的患者		CD研究II：使用过英夫利西单抗的患者	
	安慰剂 n=74	阿达木单抗 160/80mg n=76	安慰剂 n=166	阿达木单抗 160/80mg n=159
第4周				
临床缓解	12%	36%*	7%	21%*
临床应答（CR-100）	24%	49%**	25%	38%**

所有的p值均为阿达木单抗与安慰剂比例的成对比较
*　p＜0.001，**　p＜0.01

CD研究III中，在第4周，有58%的患者（499/854）出现了临床应答并进入主要分析。第4周出现临床应答的患者中，有48%曾经接受过另一种抗TNF治疗。表17列出了维持临床缓解率和应答率。无论之前是否接受过TNF拮抗剂，临床缓解的结果保持相对稳定。

第56周，与安慰剂相比，接受阿达木单抗治疗的受试者出现疾病相关住院和手术明显降低。

表17　维持临床缓解和应答(患者百分比)

	安慰剂	阿达木单抗每两周40mg	阿达木单抗每周40mg
第26周	N=170	N=172	N=157
临床缓解	17%	40%*	47%*
临床应答（CR-100）	27%	52%*	52%*
无激素缓解＞=90天的患者^{a}	3%（2/66）	19%（11/58）**	15%（11/74）**
第56周	N=170	N=172	N=157
临床缓解	12%	36%*	41%*
临床应答（CR-100）	17%	41%*	48%*
无激素缓解＞=90天的患者^{a}	5%（3/66）	29%（17/58）*	20%（15/74）**

*　阿达木单抗与安慰剂比例的成对比较p值＜0.001
**　阿达木单抗与安慰剂比例的成对比较p值＜0.02
a　在基线接受皮质类固醇激素治疗者中

第4周没有出现应答的患者中，有43%接受阿达木单抗治疗的患者在第12周出现了应答，而接受安慰剂治疗的患者为30%。这一结果表明，第4周没有出现治疗应答的患者，可以通过继续维持治疗至12周获益。在12周以后继续治疗没有进一步显著增加应答。

来自CD研究I的276例患者中的117例和来自CD研究II和III的777例患者中的272例患者接受了至少为期3年的开放性阿达木单抗治疗。分别有88例和189例患者维持临床缓解，102例和233例患者维持临床应答（CR-100）。

生命质量：CD研究I和CD研究II的第4周，与安慰剂组患者相比，使用80/40mg和160/80mg阿达木单抗患者的疾病特异性炎症性肠病问卷（IBDQ）评分显著改善，并且在CD研究III的第26和56周，与使用安慰剂的患者相比，使用阿达木单抗的治疗组别中也观察到该结果。

原研药在中国开展的临床试验:

在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中，对205例伴有高敏C反应蛋白水平升高（≥3mg/L）的中重度（CDAI评分≥220和≤450）活动性克罗恩病患者进行了评价，入选患者对现有皮质类固醇激素和/或免疫抑制剂治疗效果不充分、既往治疗失败或不耐受且既往未经过抗TNF治疗。基线时，平均CDAI评分273，30.7%的患者伴随使用糖皮质激素，61.5%的患者伴随使用免疫抑制剂。按照1:1的比例随机分配到两个治疗组：在第0周时接受160mg，在第2周接受80mg，在第4和6周接受40mg阿达木单抗；或者在第0和2周时接受安慰剂，在第4周接受160mg，第6周接受80mg阿达木单抗。在第8周时，所有患者进入开放期，接受阿达木单抗每两周一次40mg至第24周。第12周或之后应答不足者可以增加剂量至每两周一次80mg。

结果，在第4周时，阿达木单抗治疗组中达到临床缓解（CDAI＜150）的受试者比例在统计学上显著高于安慰剂组（阿达木单抗组中为37.3%vs.安慰剂组中为6.8%;P＜0.001）。在第8周达到了临床应答（与基线相比CDAI下降≥70分）的受试者中，有64.6%（93/144）在第26周达到临床缓解；对于在基线时正在接受皮质类固醇激素的受试者，62.8%的受试者在第26周时达到了无激素临床缓解。

中国克罗恩病临床试验周期仅26周，目前尚缺少中国克罗恩病患者更长时间的有效性和安全性数据。

儿童克罗恩病

国外儿童临床试验

一项多中心、随机、双盲临床试验中，根据体重（<40 kg或≥40kg）调整给药剂量，对192例、年龄6至17岁（包括6岁和17岁）中重度儿童克罗恩病（定义为儿童克罗恩病活动指数（PCDAI）评分＞30）受试者进行阿达木单抗诱导和维持治疗的疗效和安全性评价。受试者必须是经传统治疗（包括糖皮质激素和/或免疫调节剂）失败的克罗恩病患者，也可以既往英夫利西单抗无应答或不耐受。

所有受试者接受开放性诱导治疗，给药剂量基于其基线体重：对体重≥40 kg的受试者，第0周给药剂量为160 mg，第2周给药剂量为80 mg；对体重< 40kg的受试者，给药剂量分别为80mg和40mg。

在第4周，受试者基于当时体重按1:1随机进入低剂量组或标准剂量组给予维持治疗方案（见表18）。

表18　维持治疗方案

患者体重	低剂量	标准剂量
＜40 kg	10mg 每两周	20mg 每两周
≥40 kg	20mg 每两周	40mg 每两周

疗效结果

该研究的主要终点为第26周临床缓解（定义为PCDAI评分≤10）。

临床缓解和临床应答率详见表19，临床应答定义为PCDAI评分较基线下降至少15分。停用糖皮质激素或免疫调节剂的比率详见表20。

表19　儿童克罗恩病研究

	PCDAI临床缓解和应答		
	标准剂量　40/20 mg 每两周　N=93	低剂量　20/10 mg 每两周　N=95	P 值*
第26周			
临床缓解	38.7%	28.4%	0.075
临床应答	59.1%	48.4%	0.073
第52周			
临床缓解	33.3%	23.2%	0.100
临床应答	41.9%	28.4%	0.038

* p值是标准剂量和低剂量组比较。

表20　儿童克罗恩病研究

	停用糖皮质激素或免疫调节剂和瘘管缓解		
	标准剂量　40/20 mg每两周	低剂量　20/10 mg每两周	P值^{1}
停用糖皮质激素	N=33	N=38	
第26周	84.8%	65.8%	0.066
第52周	69.7%	60.5%	0.420
停用免疫调节剂^{2}	N=60	N=57	
第52周	30.0%	29.8%	0.983
瘘管缓解^{3}	N=15	N=21	
第26周	46.7%	38.1%	0.608
第52周	40.0%	23.8%	0.303

[1]p值是标准剂量组和低剂量组比较。
[2]如果受试者满足临床应答标准，仅在第26周或之后根据研究者判断停用免疫抑制治疗。
[3]定义为所有在基线时存在引流的瘘管在基线后至少2次连续随访时均闭合。

两个治疗组中均观察到从基线至第26周和52周体重指数和身高速度具有统计学意义地增长（改善）。

两个治疗组中也观察到生命质量参数（包括IMPACT III）与基线相比具有统计学和临床上的显著改善。

儿童CD研究中的100例患者（n=100）继续参加开放性长期扩展研究。经过5年的阿达木单抗治疗后，50例继续留在研究的患者中，根据PCDAI,74.0%（37/50）的患者持续临床缓解，92.0%（46/50）持续临床应答。

葡萄膜炎(UV)

原研药在国外开展的临床试验:

在2项随机、双盲、安慰剂对照研究（UV I和II）中，对本品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本品。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

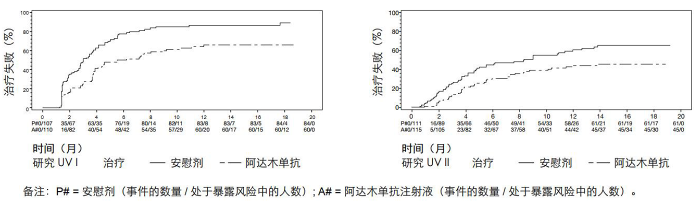
两项研究的结果表明，与接受安慰剂的患者相比，接受阿达木单抗治疗的患者降低了治疗失败的风险且具有统计学意义（详见表 21）。两项研究表明了阿达木单抗相比于安慰剂，对治疗失败率存在早期及持久的影响（详见图 1）。

表21　研究 UV I 和 UV II 中至治疗失败的时间

分析 治疗	N	N（失败%）	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周时或第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 双侧对数秩检验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 UV I）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



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的非对照长期扩展阶段中的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≤ 0.5+，VH评级≤ 0.5+），且联合使用类固醇的日剂量≤7.5 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NEI VFQ -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UVI）；色觉、周边视觉和近距视觉在数值上不利于阿达木单抗（研究UV II）。

【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）。

毒性研究

遗传毒性：单剂量毒性研究、重复剂量毒性研究以及遗传毒性研究均没有发现阿达木单抗可能对人体产生特殊的危害。

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）时，没有对胎仔造成危害。

【药代动力学】

吸收和分布

原研药在国外成人开展的药代动力学研究:

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40　mg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15 ml/小时，稳态表观分布容积（Vss）为5~6升，平均终末清除半衰期大约为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%。l/小时，稳态表观分布容积（Vss）为5~6升，平均末相清除半衰期大约为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。

对于在成人年银屑病患者中 ，在每两周接受40mg阿达木单抗单药治疗时，稳态时平均谷浓度大约为5μg/ml。

在克罗恩病患者中，在第0周接受160mg、第2周接受80mg的阿达木单抗时，诱导期间患者血清中阿达木单抗的谷浓度达约12μg/ml。在接受每两周一次40mg阿达木单抗维持治疗的克罗恩病患者中，稳态时平均谷浓度大约为7μg/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。

原研药在中国成人开展的药代动力学研究:

一项对24位患有轻度类风湿关节炎的中国成人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。

原研药在国外儿童开展的药代动力学研究:

4-17幼年特发性关节炎（JIA）患者在采用阿达木单抗单一疗法隔周皮下注射阿达木单抗（24mg/m^2至最大剂量：40mg）后，血清中阿达木单抗的平均最低稳态浓度（第20至第48周的测定值）为5.6± 5.6 μg/ml（102%CV），若同时合并使用甲氨蝶呤则其浓度为10.9± 5.2μg/ml（47.7%CV）。

年龄2-4岁、或4岁及4岁以上且体重<15kg的多关节型JIA患者中，给予剂量为24mg/m^2的阿达木单抗，阿达木单抗单独给药时的阿达木单抗平均稳态血浆谷浓度为6.0±6.1μg/ml（101%CV），联合甲氨蝶呤给药时为7.9±5.6μg/ml（71.2%CV）。

对慢性斑块状银屑病儿童患者每两周皮下给药0.8 mg/kg（最大剂量40 mg）后，平均±SD稳态阿达木单抗谷浓度约为7.4±5.8μg/ml（79% CV）。

中重度儿童克罗恩病患者中，按照患者体重（以40kg为截点）给药，在第0周和第2周分别给予开放阿达木单抗160/80mg或80/40mg作为诱导剂量。第4 周，受试者根据体重按1:1随机进入标准剂量（每两周给予阿达木单抗40/20mg)或低剂量（每两周给予阿达木单抗20/10mg)维持治疗组。第4周阿达木单抗平均（±SD）血浆谷浓度在体重≥40 kg（160/80 mg）的受试者中为15.7±6.6μg/mL,在体重< 40 kg（80/40 mg）的受试者为10.6±6.1μg/mL。

继续随机治疗的受试者第52周的阿达木单抗平均谷浓度（±SD）在标准剂量组和低剂量组中分别为9.5±5.6μg/mL和3.5±2.2μg/mL。在继续接受52周每两周给予阿达木单抗的受试者中阿达木单抗平均谷浓度保持稳定。对于剂量从每两周给药递增为每周给药的受试者，阿达木单抗平均血浆谷浓度（±SD）在第52周分别为15.3±11.4μg/mL（每周给予阿达木单抗40/20mg)和6.7±3.5μg/mL（每周给予阿达木单抗20/10mg）。

儿童的暴露-效应关系

根据JIA（pJIA和ERA）患者中的临床试验数据，建立了血浆浓度和PedACR 50应答之间的暴露-应答关系。产生最大PedACR 50应答率一半时的阿达木单抗表观血浆浓度（EC50）为3μg/ml （95% CI：1-6 μg/ml）。

在儿童重度慢性斑块状银屑病患者中，分别对PASI　75和PGA清除或极轻度，建立了暴露-应答关系。PASI　75和PGA清除/极轻度随着阿达木单抗剂量的增加而增加，两者的表观EC50均约为4.5 μg/ml（95% CI 分别为0.4-47.6和1.9-10.5）。

消除

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。

【贮　　藏】

本品应存放于儿童不能接触到的地方。

运输过程中：冷藏储存（2~8℃），注射器应保存在包装盒内，不能进行冷冻。

患者使用时：通常情况下需冷藏储存（2~8℃）。如有特殊需要，可在常温（≤25℃）条件下储存14天，须避光保存，且不可再返回冷藏储存（2~8℃）。如果在14天内没有使用或储存温度超过25℃应丢弃。

【包　　装】

在带有针套的预填充式注射器中装有含40mg本品（阿达木单抗）的注射用溶液。

在发泡包装内含有一支带有针套的预填充式注射器（0.8ml无菌溶液），附一个酒精棉擦。

包装规格：1支/盒。

【有 效 期】 24个月。

【执行标准】 药品注册标准：YBS00322019

【批准文号】 国药准字S20190038

【上市许可持有人】

名　　称：百奥泰生物制药股份有限公司
注册地址：广州高新技术产业开发区科学城开源大道11号A6栋第五层
邮政编码：510530
电话号码：020-32203220
咨询电话：020-32203220，400-9998703

【生产企业】

企业名称：百奥泰生物制药股份有限公司
生产地址：广州市黄埔区永和经济开发区摇田河大街155号
邮政编码：511356
电话号码：020-32969891
咨询电话：020-32203220，400-9998703

BIO-THERA