核准日期：XX年XX月XX日

阿舒立®（戈利木单抗）是欣普尼®（戈利木单抗）的生物类似药[1]

戈利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

使用本品进行治疗的患者发生严重感染的风险增高，可导致住院或死亡。发生这类感染的多数患者合并使用免疫抑制剂，例如甲氨蝶呤或糖皮质激素。

如果患者发生严重感染，应停用本品。

使用肿瘤坏死因子（TNF）阻滞剂（包括本品）报告的感染包括：

活动性结核病，包括潜伏性结核的再激活。结核病患者常出现播散性或肺外疾病。需在本品治疗前及治疗期间进行潜伏性结核检测。在本品用药前对潜伏性结核进行治疗。

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、芽生菌病和肺孢子菌病。患组织胞浆菌病或其他侵袭性真菌感染的患者可出现播散性而非局灶性的感染。在某些活动性感染的患者中，组织胞浆菌病的抗原和抗体检测结果可为阴性。对于存在侵袭性真菌感染风险、发生重度系统性疾病的患者，应考虑进行经验性抗真菌治疗。

机会性感染（包括军团菌属、李斯特菌属等细菌感染、病毒感染或其他机会性感染）。

慢性或复发性感染患者治疗前，应慎重考虑本品治疗的风险和获益。

在本品治疗期间及治疗后，应密切监测患者是否出现感染的症状和体征，包括开始治疗前潜伏性结核感染检测结果阴性的患者发生结核病的可能。

恶性肿瘤

本品在中国尚未批准用于儿童和青少年患者，但国外相关研究数据和上市后资料中提示儿童和青少年患者使用包括本品在内的 TNF 阻滞剂治疗时，已报告有淋巴肿瘤和其他恶性肿瘤发生（部分为致死性）。

国家药品监督管理局
药品批准证明文件
附件骑缝章

[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整体相似，并且没有临床意义上的差异。本品说明书在参照药说明书基础上制定。

【药品名称】

通用名称：戈利木单抗注射液
商品名称：阿舒立
英文名称：Golimumab Injection
汉语拼音：Gelimu Dankang Zhusheye

【成份】

主要成份：戈利木单抗
戈利木单抗为采用DNA重组技术在中国仓鼠卵巢（CHO）细胞中产生的人源IgG1κ单克隆抗体。
辅料：组氨酸、盐酸组氨酸、海藻糖、聚山梨酯80、注射用水

【性状】

应为无色至浅黄色澄明液体。

【适应症】

类风湿关节炎
本品联合甲氨蝶呤（MTX）适用于治疗对包括 MTX 在内的改善病情抗风湿药物（DMARDs）疗效不佳的中到重度活动性类风湿关节炎成年患者。
本品联合MTX已被证实能够降低关节损害（通过X线检测）进展的发生率并改善身体机能。

强直性脊柱炎
本品适用于治疗活动性强直性脊柱炎成年患者。

【规格】

50mg（0.5ml）/支

【用法用量】

类风湿关节炎
本品50mg，每月1次给药。皮下注射。
本品应与MTX联合使用。

强直性脊柱炎

本品50mg，每月1次给药。皮下注射。

现有数据表明类风湿关节炎和强直性脊柱炎患者通常在治疗12-14周内（3-4次给药后）获得临床应答。在该时间段内未出现治疗获益证据的患者应重新考虑是否继续该治疗。

漏用剂量

如果患者在计划的给药日忘记注射本品，那么此次漏用药物应当在患者想起的时候立即注射。应告知患者不要注射双倍剂量来弥补此次漏用药物。

下一次给药应当根据下列要求进行：

- 如2周内发现漏用剂量，则补注射后继续原有注射计划。
- 如2周后发现漏用剂量，则补注射后自注射之日起重新建立新注射计划。

使用说明

本品应在医疗服务提供者的指导和监督下使用。如医生许可，患者在接受正确的皮下注射技术培训后，可以自行注射给药，并按照说明中提供的方法使用本品。指导患者遵照以下说明给药：

- 为确保正确使用本品，需在注射前30 分钟将预充式注射器从包装盒内取出，并置于室温下。请勿以任何其他方式对本品进行加热。
- 在给药前，应通过检查窗肉眼检查溶液中有无颗粒及变色的情况。本品为无色至淡黄色的澄清至略呈乳白色的液体。如果本品出现溶液变色或浑浊，以及异物颗粒，请勿使用。
- 预充式注射器内剩余的任何药品均不得使用。
- 预充式注射器的针头保护帽含有干燥的天然橡胶（一种乳胶衍生物），应告知对乳胶过敏的患者不要接触针头保护帽。
- 给药时，如果需要多次注射，应在身体的不同部位进行注射。
- 应轮换注射部位进行注射，不得在皮肤触痛、挫伤、发红或硬结的部位进行注射。
- 任何未使用的药品或废弃材料应按照本地要求进行处置。

【不良反应】

阿舒立与欣普尼的临床试验中报告的不良反应概况具有可比性。本节中不良反应的描述是基于参照药的临床证据。

安全性特征总结

类风湿关节炎、强直性脊柱炎及其他成年患者人群关键性研究的对照阶段中，最常见的药物不良反应为上呼吸道感染。12.6%欣普尼治疗组患者和 11.0%对照组 患者出现上呼吸道感染。欣普尼报告的最严重的药物不良反应包括严重感染（包括脓毒症、感染性肺炎、结核病、侵袭性真菌感染和机会感染）、脱髓鞘类疾病、 乙型肝炎再激活、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病（类狼疮综合征）、血液学反应、严重全身性超敏反应（包括速发过敏反应）、血管炎、淋巴肿瘤和白血病（见【注意事项】）。

不良反应列表

表 1 中列出了在临床研究中观察到的药物不良反应以及欣普尼上市后全世界报告的药物不良反应。药物不良反应按系统器官分类和频率分类，标准如下：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100，＜1/10）；偶见（≥1/1,000，＜1/100）；罕见（≥1/10,000，＜1/1,000）；十分罕见（＜1/10,000）；未知（无法从现有数据估算）。在每个频率组中，不良反应按严重程度从高到低的顺序排列。

表1 药物不良反应列表

感染及侵染类疾病		
	十分常见：	上呼吸道感染 （鼻咽炎，咽炎，喉炎和鼻炎）
	常见：	细菌性感染（如蜂窝织炎），下呼吸道感染（如感染性肺炎），病毒感染（如流行性感冒和疱疹），支气管炎，鼻窦炎，浅表真菌感染，脓肿
	偶见：	脓毒症（包括脓毒性休克），肾盂肾炎
	罕见：	结核病，机会感染[如侵袭性真菌感染（组织胞浆菌病，球孢子菌病，肺孢子菌病），细菌性，非典型分枝杆菌感染和原虫]，乙型肝炎复发，细菌性关节炎，感染性滑囊炎
良性、恶性及性质不明的肿瘤		
	偶见：	肿瘤（如皮肤癌，鳞状细胞癌和黑色素痣）
	罕见：	淋巴肿瘤，白血病，黑素瘤，Merkel 细胞癌
	未知：	肝脾 T 细胞淋巴瘤*，儿科恶性肿瘤
血液及淋巴系统疾病		
	常见：	白细胞减少症（包括中性粒细胞减少症），贫血
	偶见：	血小板减少症，全血细胞减少症
	罕见：	再生障碍性贫血
各类检查		
	偶见：	嗜中性粒细胞计数降低
免疫系统疾病		
	常见：	过敏反应（支气管痉挛，超敏反应，荨麻疹），自身抗体阳性
	罕见：	严重全身性超敏反应（包括速发过敏反应），血管炎（系统性），结节病
内分泌系统疾病		
	偶见：	甲状腺疾病（如甲状腺功能减退症，甲状腺功能亢进症和甲状腺肿）
代谢及营养类疾病		
	偶见：	血葡萄糖升高，脂质升高
精神病类		
	常见：	抑郁，失眠
各类神经系统疾病		
	常见：	头晕，头痛，感觉错乱
	偶见：	平衡障碍
	罕见：	脱髓鞘类疾病（中央及外周），味觉障碍
眼器官疾病		

	偶见：	视力障碍（如视物模糊和视觉灵敏度下降），结膜炎，眼过敏症（如瘙痒和刺激）
心脏器官疾病		
	偶见：	心律不齐，缺血性冠状动脉疾病
	罕见：	充血性心力衰竭（新发或恶化）
血管与淋巴管类疾病		
	常见：	高血压
	偶见：	血栓症（如深静脉和主动脉），潮红
	罕见：	雷诺现象
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
	常见：	哮喘和相关症状（如哮鸣和支气管功能亢进）
	偶见：	间质性肺疾病
胃肠系统疾病		
	常见：	消化不良，胃肠和腹痛，恶心，胃肠道炎症疾病（如胃炎和结肠炎），口腔黏膜炎
	偶见：	便秘，胃食管反流病
肝胆系统疾病		
	常见：	丙氨酸氨基转移酶升高，天门冬氨酸氨基转移酶升高
	偶见：	胆石症，肝脏疾病
皮肤及皮下组织类疾病		
	常见：	瘙痒，皮疹，脱发，皮炎
	偶见：	大疱性皮肤反应，银屑病（新发或既存银屑病恶化，手掌/足底和脓疱），荨麻疹
	罕见：	苔藓样反应，皮肤剥脱，血管炎（皮肤）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
	罕见：	类狼疮综合征
肾脏及泌尿系统疾病		
	罕见：	膀胱疾病，肾脏疾病
生殖系统及乳腺疾病		
	偶见：	乳腺疾病，月经紊乱
全身性疾病及给药部位各种反应		
	常见：	发热，乏力，注射部位局部反应（如注射部位红斑，荨麻疹，硬结，疼痛，青肿，瘙痒，刺激和感觉错乱），胸部不适
	罕见：	延迟愈合
各类损伤、中毒及手术并发症		
	常见：	骨折

*：在其他TNF 阻滞剂中观察到。

部分药物不良反应的描述

感染

在关键性试验的对照研究阶段，23.0%的欣普尼治疗患者观察到感染，对照患者为

20.2%。在中位随访期约为 4 年的研究中，欣普尼治疗患者每 100 患者年的感染发生率为 81.1 起事件（95% CI：79.5，82.8）。

在关键性试验的对照研究阶段，上呼吸道感染是最常见的不良反应，欣普尼治疗的患者中有 12.6%报告该不良反应，对照患者为 11.0%。在中位随访期约为 4年的研究中，欣普尼治疗患者每 100 患者年的上呼吸道感染发生率为 34.9 起事件（95% CI：33.8，36.0）。

在类风湿关节炎、强直性脊柱炎和其他适应症试验的对照研究期间，1.2%欣普尼治疗患者和 1.2%对照治疗患者观察到严重感染。在欣普尼治疗患者中观察到的严重感染包括结核病、细菌性感染（包括脓毒症和感染性肺炎）、侵袭性真菌感染和其他机会感染。这些感染中有一部分是致命性的。在中位随访时间至多 3 年的关键性试验中，与接受欣普尼 50 mg 治疗的患者相比，欣普尼 100 mg 治疗的患者严重感染（包括机会感染和结核病）发生率更高。

恶性肿瘤

淋巴肿瘤

在关键性试验中，欣普尼治疗患者淋巴肿瘤的发生率高于普通人群中的预期发生率。在中位随访时间至多 3 年的上述试验中，欣普尼 100 mg 治疗的患者中淋巴肿瘤的发生率较欣普尼 50 mg 治疗的患者高。大多数淋巴肿瘤事件发生在入选患者既往暴露于抗 TNF 药物，且病程更长、病情更难治的 GO-AFTER 研究中（见【注意事项】）。

淋巴肿瘤以外的恶性肿瘤

在关键性试验的对照研究阶段以及约 4 年的随访期间，欣普尼治疗组和对照组间的非淋巴肿瘤恶性肿瘤发生率（非黑素瘤皮肤癌除外）相似。此外，非淋巴肿瘤恶性肿瘤（非黑素瘤皮肤癌除外）的发生率也与普通人群中的发生率相似。

脱髓鞘类疾病

在中位随访时间至多 3 年的关键试验中，与接受欣普尼 50 mg 治疗患者相比，欣普尼 100 mg 治疗的患者脱髓鞘的发生率更高（见【注意事项】）。

肝酶升高

在国外类风湿关节炎和另一适应症关键试验的对照研究期间，欣普尼治疗组和对照组有相似比例的患者（22.1%-27.4%的患者）发生轻度 ALT 升高事件（>1且<3×正常上限(ULN)）；而在国外强直性脊柱炎和另一适应症关键研究中，欣普尼治疗患者（26.9%）发生该事件的比例高于对照组患者（10.6%）。在中位随访期约为 5 年的类风湿关节炎试验和另一适应症试验中，欣普尼治疗患者和对照患者中轻度 ALT 升高的发生率相似。

在国外类风湿关节炎和强直性脊柱炎关键试验的对照研究阶段，与对照组（0.0%）相比欣普尼治疗组中 ALT 升高≥5×ULN 的事件发生率为 0.4%-0.9%。在中位随访期为 5 年的类风湿关节炎、强直性脊柱炎和另一适应症试验中，欣普尼治疗患者和对照患者中 ALT 升高≥5×ULN 的发生率相似。一般而言，这些 ALT 升高是无症状的，在继续使用欣普尼、停用欣普尼或调整合并用药后，该异常现象减轻或消退。

在国外类风湿关节炎试验中 1 例既存肝功能异常患者使用了欣普尼及其他可能影响肝功能的药物，出现了致命的伴有黄疸的非传染性肝炎。不排除欣普尼在此过程中发挥了作用或

使病情恶化。

注射部位反应

在关键试验的对照研究阶段，欣普尼治疗患者和对照治疗患者分别有 5.4%和 2.0%出现注射部位反应。大多数注射部位反应表现为轻度和中度，最常见的表现是注射部位红斑。注射部位反应未必导致停药。欣普尼抗体的存在可能会增加注射部位反应的风险。

在治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎和其他成年患者的 II/III 期试验对照期内，没有患者出现被认为与欣普尼相关的速发过敏反应。

自身免疫抗体

在关键试验的对照期及至 1 年的随访中，欣普尼治疗患者和对照患者中分别有 3.5%和 2.3%为新发抗核抗体（ANA）阳性（滴度≥1:160）。在 1 年随访时，基线抗 dsDNA 阴性的患者产生抗 dsDNA 抗体的比例为 1.1%。

免疫原性

抗药抗体发生率的检测很大程度上取决于检测方法的灵敏度和特异度。由于检测方法的不同，无法将下述研究中的抗药抗体发生率与其他研究中的抗药抗体发生率进行有意义的比较，包括欣普尼和其他戈利木单抗产品的研究。

类风湿关节炎、强直性脊柱炎和另一适应症 III 期研究 52 周期间，在 5%（105/2062）的接受欣普尼治疗的患者中通过酶免疫测定(EIA)法检测到欣普尼抗体，几乎所有的抗体在体外试验中都能够被中和。在各种风湿性疾病患者中观察到的发生率相似。联用 MTX 治疗组产生欣普尼抗体的患者比例低于未联用MTX 的欣普尼单药治疗组，分别约为 3%（41/1235）与 8%（64/827）。

欣普尼抗体的存在可能会使注射部位反应的发生率升高（见【不良反应】）。由于欣普尼抗体阳性患者的数量较少，目前尚不能确定欣普尼抗体与临床有效性或安全性结果之间的相关性。

【禁忌】

对活性成分或任何辅料（列于【成份】）存在超敏反应。

活动性结核病或其他重度感染例如脓毒症和机会感染（见【注意事项】）。中度或重度心力衰竭（NYHA III/IV 级）（见【注意事项】）。

【注意事项】

感染

在接受本品治疗前、治疗期间和治疗结束后，必须密切监测感染（包括结核病）。因为戈利木单抗的清除可能需要长达 5 个月的时间，所以在此期间应继续监测患者。如果患者出现严重感染或脓毒症，则不得再次使用本品（见【禁忌】）。

本品不应用于有临床严重、活动性感染的患者。在考虑给有慢性感染或有复发性感染病史的患者使用本品时，应谨慎。应告知患者感染的潜在危险因素，并应避免暴露于感染的潜

在危险因素中。

使用 TNF 阻滞剂的患者更容易发生严重感染。

在接受戈利木单抗治疗的患者中曾经报告了细菌性感染（包括脓毒症和感染性肺炎）、分枝杆菌感染（包括结核病）、侵袭性真菌感染和机会感染，包括可导致死亡的感染。患者经常表现为播散性而非局灶性感染。合并免疫抑制治疗的患者曾发生过部分上述严重感染，加之这些患者常常伴有基础疾病，使他们更易发生感染。应密切监测在接受本品治疗时出现新发感染的患者，并对患者进行全面的诊断评估。如果患者发生新的严重感染或脓毒症，应停用本品并开始采用适当的抗微生物治疗或抗真菌治疗，直至感染得到控制。

对于居住或曾前往侵袭性真菌感染（例如：组织胞浆菌病、球孢子菌病或芽生菌病）流行地区的患者，在开始或继续本品治疗之前应谨慎考虑本品治疗的获益和风险。在接受本品治疗的有感染风险的患者中，如果其出现严重全身性疾病则应怀疑侵袭性真菌感染。在一些活动性感染患者中，抗原和抗体检测可能阴性。如可行，对该类患者进行诊断以及给予经验性抗真菌治疗时，应咨询侵袭性真菌感染专科医生，并且应该同时考虑重度真菌感染的风险和抗真菌治疗的风险。

结核病

在接受戈利木单抗治疗的患者中已有结核病报告。在大多数报告中，结核病是肺外结核，表现为局灶性或播散性。

在开始本品治疗前，应对所有患者进行活动性结核和非活动性（“潜伏性”）结核的评估。本评估应包括详细病史：结核病个人史，既往可能的结核病接触史，既往和/或现在免疫抑制治疗情况。应对所有患者进行适当的筛查（即结核菌素皮肤试验或血液检查和胸部X线检查）或可遵照当地建议。处方者应注意结核菌素皮肤试验结果假阴性的风险，特别是在重症或免疫受损的患者中。

如果诊断有活动性结核病，不得开始本品治疗（见【禁忌】）。

如果怀疑潜伏性结核，应向结核病治疗专科医生咨询。在所有下述情况下，应慎重权衡本品治疗的获益与风险。

如果诊断有非活动性（“潜伏性”）结核，在开始本品治疗前须开始抗结核病治疗，并遵照当地的建议。

对于潜伏性结核检查结果呈阴性但有几种或有显著的结核病危险因素的患者，在开始本品治疗前应考虑进行抗结核病治疗。只有在咨询结核病治疗专科医生并考虑潜伏结核感染风险和抗结核病治疗风险后，方可做出对上述患者是否开始抗结核病治疗的决定。对有潜伏性结核或活动性结核病既往病史且不能确定已接受足够疗程治疗的患者，在开始本品治疗前也应考虑进行抗结核病治疗。

接受本品治疗的患者在潜伏性结核治疗过程中及结束后，曾报告出现过活动性结核病。对接受本品治疗的患者（包括潜伏性结核检查结果阴性的患者、接受潜伏性结核治疗的患者，及既往接受过结核感染治疗的患者），应密切监测活动性结核病的症状和体征。

应告知所有患者，在本品治疗期间或治疗结束后，如果出现提示结核病的体征/症状（如持续性咳嗽、消耗/体重下降、低热），应就医。

<u>乙型肝炎再激活</u>

在接受包括戈利木单抗在内的 TNF 阻滞剂治疗的乙型肝炎病毒慢性携带者（即表面抗原

阳性者）中，已有出现乙型肝炎复发，有些病例发生了致死性的结局。

本品治疗前应对患者进行 HBV 感染检查。对于 HBV 感染检查阳性的患者，建议咨询乙肝治疗专科医生。

对于需要接受本品治疗的 HBV 携带者，应在治疗开始前、治疗的过程中及治疗结束后的几个月内，适当评估和密切监测活动性 HBV 感染的症状和体征。对于 HBV 携带者合并预防 HBV 再激活抗病毒治疗和 TNF 阻滞剂治疗的数据尚不足。出现 HBV 再激活的患者应停用本品，并开始使用有效的抗病毒治疗和适当的支持疗法。

恶性肿瘤和淋巴组织增殖性疾病

尚不明确TNF 阻滞剂治疗在恶性肿瘤发生中的潜在作用。根据当前的认知，不能排除接受 TNF 阻滞剂治疗的患者发生淋巴肿瘤、白血病或其他恶性肿瘤的可能的风险。在考虑对有恶性肿瘤病史的患者进行 TNF 阻滞疗法或考虑对发生恶性肿瘤的患者继续使用 TNF 阻滞剂治疗时，应谨慎。

儿科恶性肿瘤

戈利木单抗在中国尚未批准用于儿童和青少年患者，但国外相关研究数据和上市后资料中提示儿童和青少年患者使用包括戈利木单抗在内的 TNF 阻滞剂治疗时，已报告有淋巴肿瘤和其他恶性肿瘤发生（部分为致死性）。

上市后，在使用 TNF 阻滞剂治疗（开始接受治疗时的年龄≤18 岁）的儿童、青少年和年轻成人（直至 22 岁）中，已有恶性肿瘤病例报告，其中有些是致死性的。大约有一半病例为淋巴肿瘤，其他的病例表现为多种不同的恶性肿瘤，包括通常与免疫抑制相关的罕见恶性肿瘤。不能排除接受 TNF 阻滞剂治疗的儿童和青少年发生恶性肿瘤的风险。

淋巴肿瘤和白血病

所有 TNF 阻滞剂（包括戈利木单抗）的临床试验对照研究阶段，抗 TNF 治疗组观察到的淋巴肿瘤病例多于对照组。在类风湿关节炎和强直性脊柱炎等的 IIb 期和 III 期临床试验期间，戈利木单抗治疗患者的淋巴肿瘤发生率高于普通人群的预期值。接受戈利木单抗治疗的患者曾报告白血病。长期炎症活动的类风湿关节炎患者较一般人群发生淋巴肿瘤及白血病的危险性增加。

在接受其他 TNF 阻滞剂治疗的患者中，曾报告过罕见的肝脾 T 细胞淋巴瘤（HSTCL）的上市后病例（见【不良反应】）。该类罕见 T 细胞淋巴肿瘤侵袭性强，常导致死亡。大多病例发生于青少年和年轻成年男性，且几乎所有病例均为接受过硫唑嘌呤（AZA）或 6-巯基嘌呤（6-MP）与 TNF 阻滞剂联合治疗的炎症性肠病患者。应慎重考量 AZA 或 6-MP 和本品联用的潜在风险。不能排除接受 TNF 阻滞剂治疗的患者发生肝脾 T 细胞淋巴瘤的风险。

淋巴肿瘤以外的其他恶性肿瘤

在类风湿关节炎、强直性脊柱炎及其他成年患者人群 IIb 期和 III 期临床试验对照研究阶段，戈利木单抗治疗组非淋巴肿瘤恶性肿瘤（非黑素瘤皮肤癌除外）的发生率和对照组相似。

结肠异型增生/结肠癌

目前尚不清楚戈利木单抗治疗是否会影响结肠异型增生或结肠癌的风险。对于结肠异型增生或结肠癌风险增加（例如，患有长期溃疡性结肠炎或原发性硬化性胆管炎的患者），或者有结肠异型增生或结肠癌病史的溃疡性结肠炎患者，在治疗前和在整个病程中应定期进行筛查。具体的评价包括按照当地建议进行结肠镜检查和活检。对新诊断结肠异型增生的接受本品治疗的患者，必须慎重权衡个体患者的风险和获益，考量是否继续治疗。

皮肤癌

接受 TNF 阻滞剂（包括戈利木单抗）治疗的患者曾报告黑素瘤和 Merkel 细胞癌（见【不良反应】）。建议定期进行皮肤检查（特别是对于有皮肤癌风险因素的患者）。

充血性心力衰竭

TNF 阻滞剂（包括戈利木单抗）治疗时曾报告充血性心力衰竭恶化和新发的病例，某些病例具有致死性结局。在使用另一种 TNF 阻滞剂的一项临床试验中，曾观察到充血性心力衰竭恶化以及由充血性心力衰竭引起的死亡率增加。尚未在充血性心力衰竭患者中进行戈利木单抗的研究。轻度心力衰竭（NYHA 分级 I/II 级）患者应慎用本品。应对患者进行密切监测， 一旦出现新的心力衰竭症状或心力衰竭的症状恶化，则必须停用本品（见【禁忌】）。

脱髓鞘疾病

TNF 阻滞剂（包括戈利木单抗）的使用，与中枢神经系统脱髓鞘疾病（包括多发性硬化症）及外周脱髓鞘疾病（包括 Guillain-Barré综合征）的临床症状和/或放射学证据新发或加重的病例有关。对于既存或新近发生脱髓鞘疾病的患者，应在开始本品治疗前慎重考虑抗 TNF 治疗的获益和风险。如果患者发生上述脱髓鞘疾病应考虑停用本品（见【不良反应】）。

手术

曾经接受过手术（包括关节成形术）的患者接受戈利木单抗治疗的安全性经验有限。如果计划进行手术，应考虑到戈利木单抗的半衰期较长。对需要手术的本品使用者应密切监测感染，并采取适当的措施。

免疫抑制

由于 TNF 起介导炎症和调节细胞免疫应答的作用，因此 TNF 阻滞剂（包括戈利木单抗）可能会影响宿主抵御感染和恶性肿瘤的能力。

自身免疫

使用 TNF 阻滞剂（包括戈利木单抗）可导致抗核抗体（ANA）产生，罕见导致类狼疮综合征的发生（见【不良反应】）。如果患者在接受本品治疗后出现提示类狼疮综合征的症状应停用本品。

血液学反应

在使用 TNF 阻滞剂的患者中，已有全血细胞减少症、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、粒细胞缺乏症、再生障碍贫血和血小板减少症的上市后报告。在戈利木单抗临床试验中已有报告血细胞减少（包括全血细胞减少症）。对当前或既往有显著血细胞减少的患者使用

戈利木单抗应谨慎。应告知所有患者如果出现提示血液系统疾病的症状和体征（如持续性发热、青肿、出血和苍白），应立即就医。对有确定的显著血液系统异常的患者，应考虑停用本品。

与阿那白滞素联用

在阿那白滞素与另一种 TNF 阻滞剂依那西普联用的临床研究中，曾观察到严重感染和中性粒细胞减少症，并未显示额外的临床获益。根据阿那白滞素与依那西普联用发现的不良事件的性质，推测阿那白滞素与其他 TNF 阻滞剂联用也可能导致类似的毒性。不建议本品与阿那白滞素联用。

与阿巴西普联用

与单用 TNF 阻滞剂相比，在临床研究中，TNF 阻滞剂与阿巴西普联用观察到与其有关的感染（包括严重感染）风险的增加，而临床获益并未增加。不建议本品与阿巴西普联用。

与其他生物疗法联用

有关戈利木单抗与治疗戈利木单抗相同适应症的其他生物疗法联用的信息并不充分。由于本品与这些生物制剂联用可能会增加感染风险，并且可能会发生其他潜在的药理学相互作用，因此不建议联用。

生物制剂类 DMARDs 间的转换使用

当从一种生物制剂转换为另一种生物制剂时，由于其生物活性重叠可能会进一步增加不良事件（包括感染）的风险，因此，当转换使用时应注意并应继续对患者进行监测。

疫苗接种/治疗用感染性制剂

接受本品治疗的患者可合并疫苗接种，但活疫苗除外（见【药物相互作用】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。在接受抗 TNF 治疗的患者中，关于对活疫苗接种的反应以及活疫苗引发的继发感染传播的数据较为有限。使用活疫苗能导致临床感染，包括播散性感染。

在一项国外其他适应症 III 期研究中接受戈利木单抗治疗的患者对肺炎球菌多糖疫苗可产生有效 B 细胞免疫应答。相似数量的接受戈利木单抗和未接受戈利木单抗治疗的患者抗体滴度有至少 2 倍的增加。与未接受 MTX 的患者相比，接受 MTX 的戈利木单抗治疗组和对照治疗组中对肺炎球菌疫苗应答的患者的比例更低。

使用治疗用感染性制剂导致临床感染，包括播散性感染。建议本品不与治疗用感染性制剂联用。

过敏反应

在接受戈利木单抗治疗的患者中，已有严重全身超敏反应（包括速发过敏反应）的上市后报告。其中有一些严重全身超敏反应发生在首次使用戈利木单抗后。如果发生速发过敏反应或其他严重过敏反应，应立即停用本品，并开始适当的治疗。

乳胶过敏

预充式注射器的针头保护帽是由含有乳胶的干燥天然橡胶制造的，对于乳胶过敏的人可

能会引起过敏反应。

肾及肝损害

肝功能受损的患者应慎用戈利木单抗。尚未在伴有肾或肝损害的患者中进行戈利木单抗的特定研究。无法提供剂量建议。

对驾驶和操作机器能力的影响

戈利木单抗可能对驾驶和操作机器的能力有轻微的影响。使用本品后可能会出现头晕（见【不良反应】）。

可追溯性

为提高生物药品安全性信息的可追溯性，请明确记录所使用药品的商品名称、通用名称、批号/批次。卫生专业人员等各相关方应认识到记录上述内容的重要性。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

有生育能力的女性

育龄妇女必须采取适当的避孕措施以防止怀孕，并且在末次本品治疗后持续采取避孕措施至少 6 个月。

妊娠

戈利木单抗在孕妇中使用的数据不足。由于戈利木单抗抑制 TNF，在妊娠期间使用戈利木单抗可影响新生儿正常的免疫应答。动物研究未显示对于妊娠、胚胎/胎儿发育、分娩或出生后发育直接或间接的有害影响（见【毒理研究】）。不建议孕妇使用本品，只有在确实需要时方可给予本品。

戈利木单抗可穿过胎盘。自孕妇在妊娠期间接受 TNF 阻滞剂单克隆抗体治疗起至该女性产下婴儿 6 个月，均可在婴儿的血清中检测到抗体。因此，这些婴儿的感染风险可能增高。如果孕妇在妊娠期间接受戈利木单抗注射，对于曾在宫内暴露于戈利木单抗的婴儿，不建议在母亲妊娠期间末次本品注射后 6 个月内给予活疫苗（见【注意事项】和【药物相互作用】）。

哺乳

尚不明确戈利木单抗给药后，是否会在人乳汁中分泌或是否全身吸收。已证明戈利木单抗经猴的母乳排出，又因人免疫球蛋白可经母乳排出，所以女性在本品治疗期间及治疗后至少 6 个月内不得哺乳。

生育力

尚未使用戈利木单抗进行动物生育力研究。在一项小鼠生育力研究中，使用了一种选择性抑制小鼠 TNF 功能活性的类似抗体，未观察到其对生育力的相关影响
（见【毒理研究】）。

【儿童用药】

目前尚没有戈利木单抗在中国儿童患者中进行的安全性和有效性研究的资料，故不推荐使用。

【老年用药】

老年患者（≥65 岁）

老年患者不需要剂量调整。

在类风湿关节炎、强直性脊柱炎和其他适应症 III 期研究中，接受欣普尼治疗的 65 岁或以上患者与年轻患者相比，在不良事件、严重不良事件和严重感染方面未观察到总体差异。然而，在治疗老年患者时应谨慎，并应特别注意有无感染发生。

【药物相互作用】

甲氨蝶呤

未观察到甲氨喋呤对戈利木单抗静脉给药的清除率产生显著影响。虽然皮下注射给药时，与甲氨蝶呤联用导致戈利木单抗在类风湿关节炎、强直性脊柱炎或另一风湿病患者中的稳态谷浓度升高，但是此数据并未表明需要调整本品或甲氨蝶呤的剂量（见【药代动力学】）。

与其他生物疗法联用

不建议本品与治疗本品相同适应症的其他生物疗法（包括阿那白滞素和阿巴西普）联用（见【注意事项】）。

活疫苗/治疗用感染性制剂

本品不应与活疫苗联用（见【注意事项】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。本品不应与治疗用感染性制剂联用（见【注意事项】）。

细胞色素 P450 底物

慢性炎症期间细胞因子（例如 TNFα）水平升高可能抑制 CYP450 酶的生成。因此，对于拮抗细胞因子活性的分子（例如戈利木单抗）而言，预期 CYP450 酶的生成可恢复正常。接受治疗指数较窄的 CYP450 底物治疗的患者在本品开始用药或停药时，建议监测药效（例如华法林）或药物浓度（例如环孢霉素或茶碱），并且根据需要调整个体药物剂量。

【药物过量】

在一项临床试验中，有 5 例患者接受试验方案指定的戈利木单抗给药剂量（10 mg/kg）单次静脉输注，未出现严重不良反应或其他有意义的反应。患者的最高体重为 100 kg，因此单次静脉输注戈利木单抗 1000 mg。

如出现用药过量，建议监测不良效应的任何体征或症状，立即采取适当的对症治疗。

【临床药理】

药代动力学

吸收

给予健康受试者和类风湿关节炎患者戈利木单抗单次皮下注射后，达到最大血药浓度的中位时间(Tmax)为 2-6 天。给予健康受试者 50 mg 戈利木单抗皮下注射后，产生的最大血药浓度(Cmax)平均值±标准差为 3.2±1.4 μg/mL。对静脉注射或皮下注射给予戈利木单抗后的平均 AUCinf 值进行交叉研究比较，结果显示，皮下注射戈利木单抗的绝对生物利用度约为 53%。

分布

活动性类风湿关节炎患者在单次静脉注射给予 0.1 到 10.0mg/kg 的剂量后，平均分布容积的范围为 58-126 mL/kg。该结果表明戈利木单抗主要分布在循环系统中，在血管外的分布有限。

清除

活动性类风湿关节炎患者在接受戈利木单抗单次静脉注射 0.1 到10.0mg/kg 后，平均全身清除率的估算值为 4.9 到 6.7 mL/kg/天。

健康受试者和活动性类风湿关节炎、强直性脊柱炎或另一风湿病患者中的中位终末半衰期的估算值大约为 2 周。

群体药代动力学分析显示，联用非甾体类抗炎药、口服糖皮质激素或柳氮磺胺吡啶不影响戈利木单抗的表观清除率。

产生抗戈利木单抗抗体的患者中，戈利木单抗稳态血清谷浓度通常较低。

线性关系

单次静脉注射 0.1~10.0 mg/kg 的剂量后，戈利木单抗在类风湿关节炎患者中药代动力学特征近似线性。单次皮下注射 50~400 mg 的剂量后，戈利木单抗在健康受试者中的药代动力学特征同样近似线性。

体重对药代动力学的影响

随着患者体重增加，戈利木单抗的表观清除率趋势性升高。

【临床试验】

【药理毒理】

药理作用

戈利木单抗是一种人源化 TNFα 单克隆抗体，可与人可溶型和跨模型 TNFα 结合，抑制 TNFα 与其受体结合，从而抑制 TNFα 的生物学活性。

在体外试验中，戈利木单抗可调节 TNFα 介导的生物学效应，包括 TNFα 诱导促进白细胞浸润的粘附因子（E-选择素、VCAM-1、ICAM-1）的表达和促炎细胞因子（IL-6、IL-8、G-CSF 和 GM-CSF）的分泌。

毒理研究

遗传毒性

尚未开展戈利木单抗的遗传毒性研究。

生殖毒性

在一项采用抗小鼠 TNFα 同源抗体进行的小鼠生育力毒性试验中，小鼠生育力未见明显损伤。

在一项采用食蟹猴进行的胚胎-胎仔发育毒性试验中，食蟹猴于妊娠第一孕期每周两次皮下注射给予戈利木单抗达 50mg/kg/次（约为最大推荐人用剂量（MRHD）的 360 倍），未见明显母体毒性和胎仔毒性。妊娠第 2 孕期结束时采集的脐带血样品显示，胎仔在妊娠期间暴露于戈利木单抗。在这项试验中，宫内暴露戈利木单抗未导致食蟹猴胎仔发育缺陷。

在一项围产期发育毒性试验中，食蟹猴于妊娠第二、第三孕期以及哺乳期每周两次皮下注射给予戈利木单抗达 50mg/kg/次（母体和胎仔血药浓度分别约是人最大稳态血药浓度的 860 倍和 310 倍），母体和幼仔均未见明显毒性损伤。幼仔从出生至出生后 6 个月，血清中均有戈利木单抗暴露。食蟹猴胎仔在妊娠期和哺乳期暴露于戈利木单抗，未见明显发育缺陷。

在食蟹猴围产期发育毒性试验中，妊娠期和哺乳期给予戈利木单抗，乳汁中可检测到戈利木单抗，其浓度约是母体血清浓度的 1/400。

妊娠期间 IgG 抗体可通过胎盘转移，母亲妊娠期间给予抗体治疗后出生的婴儿血清中可检测到 IgG 抗体。戈利木单抗也是一种 IgG 抗体，目前妊娠期间给予戈利木单抗治疗后出生的婴儿发生感染的风险可能增加，并长达 6 个月之久。因此，母亲在妊娠期间给药戈利木单抗治疗，末次注射 6 个月内，不建议其婴儿接种活疫苗。

致癌性

尚未开展戈利木单抗的致癌性试验。

【贮藏】

2~8℃避光保存。

【包装】

预充式注射器（1 型玻璃）中装有 0.5 mL 溶液，有一个固定的针头（不锈钢），预充式注射器上带有针头保护帽（橡胶中含有乳胶）。包装规格：1 支/盒

【有效期】

24 个月

【执行标准】

【批准文号】

【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：广州市黄埔区国际生物岛螺旋二路18号

【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

咨询电话：400-9998703
由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问百奥泰网站：http://www.bio-thera.com/。

戈利木单抗注射液预充式注射器的使用和处理方法

使用本品之前请仔细阅读该说明书的全部内容，因为该说明书中包含重要的用药信息。

自我注射指导

请您仔细阅读，并按照其中步骤操作。在确保您已经了解如何进行准备和注射给药之前，请勿尝试自行注射。在经过专业医护人员的适当培训之后，可自行完成注射给药。

本说明包括：

1. 准备预充式注射器
2. 选择和准备注射部位
3. 注射本品
4. 注射之后

图1 为预充式注射器的示意图。

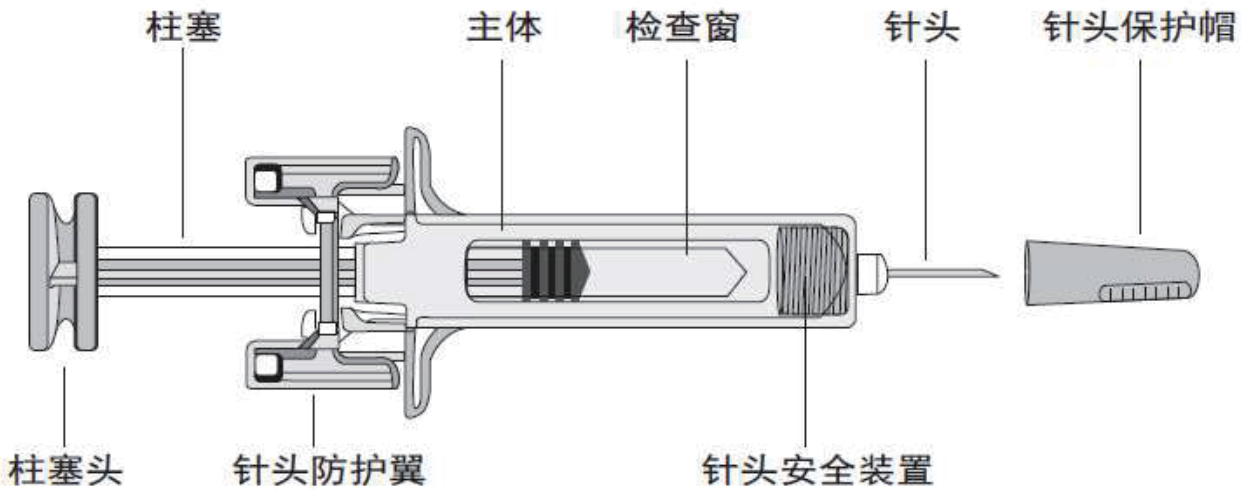


图1

1. 准备预充式注射器

握住预充式注射器的主体部分

- 切勿手握注射器的柱塞头、柱塞、针头防护翼或针头保护帽。
- 任何时候都切勿向后拉柱塞。
- 任何时候都切勿摇晃预充式注射器。
- 在被要求取下针头保护帽之前，切勿将其从预充式注射器上取下。
- 切勿碰触针头防护激活夹（如图 1 中星号（*）标记部分），以防针头防护装置提前覆盖针头。

检查预充式注射器的数量

检查预充式注射器，以确保

- 预充式注射器的数量和规格是正确的。
  如果您的剂量为 50 mg，您将获得一支本品的 50 mg 预充式注射器。

检查有效期（见图 2）

- 仔细查找位于预充式注射器主体内的检查窗，来检查标签上的有效期（以“EXP”指示）。
- 如果通过检查窗无法看到有效期，握住预充式注射器的主体，并旋转针头保护帽使有效期位于该检查窗上。
- 您还可以检查打印在纸盒上的有效期。

如果已经超过有效期，请勿使用该预充式注射器。有效期指当月最后一天。发生这种情况时，请联系您的医生或药剂师来获得帮助。

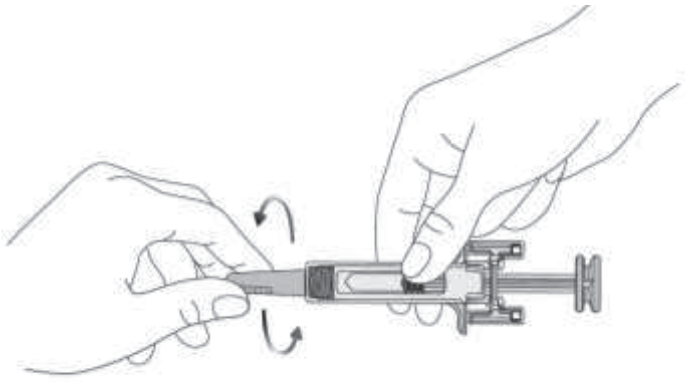


图2

等待 30 分钟，使预充式注射器达到室温

- 为了确保注射得当，将预充式注射器从盒中取出后放置在室温下 30 分钟，并远离儿童。
  不要用任何其他方式加热预充式注射器（例如，不要用微波或热水加热）。
  在待预充式注射器达到室温期间，切勿取下注射器的针头保护帽。

准备好其余的用品

当您在等待时，可以准备好其余的用品，包括酒精棉签、棉球或纱布和锐器盒。

检查注射器中的液体

- 握住预充式注射器的主体部分，且将盖好的针头端朝下。
- 通过预充式注射器的检查窗检查液体，并确保它为澄清至略带乳光（有珍珠般光泽）以及无色至淡黄色。该溶液可能含有少许半透明的或白色的蛋白质小颗粒。
- 如果通过检查窗无法看到液体，握住预充式注射器的主体，并旋转针头保护帽使该液体位于检查窗上（见图2）。

如果液体的颜色不对、混浊或含有大的颗粒，不要使用该预充式注射器。如果发生这种情况，请向您的医生或药剂师说明。

2. 选择和准备注射部位（见图3）

- 通常将该药注入大腿中部前侧。
- 还可以在肚脐下的下腹部（腹部），除肚脐正下方 5 cm 的面积外注射。
- 不要在皮肤触痛、挫伤、红肿、呈鳞片状、发硬的区域内或有疤痕或妊娠纹的区域内注射。
- 如果一次给药需要进行多次注射，则在身体不同部位进行。

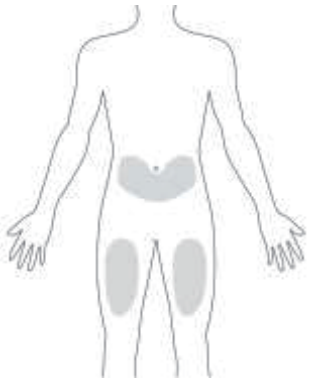


图3

护理人员注射部位的选择（见图4）

- 如果有护理人员给您注射，他们还可以在上臂的外侧区域注射。
- 同样的，无论您的体形或身高如何，上述的所有部位均可用于注射。

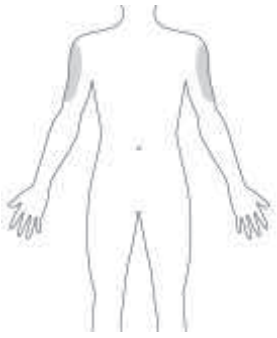


图4

准备注射部位

- 用肥皂和温水彻底地洗手。
- 用酒精棉签擦拭该注射部位。
- 注射前使皮肤干燥。不要在洁净区域上扇风或吹风。

在进行注射之前，切勿再次碰触此部位。

3. 注射本品

准备好注射本品之前不能取下针头保护帽。取下针头保护帽后，应在 5 分钟内注射该药物。

取针头保护帽的过程中，请勿触摸柱塞。

取下针头保护帽（见图5）

- 当您准备好注射时，用一只手握住注射器的主体。
- 将针头保护帽直拉取下后扔掉。进行此操作时切勿碰触柱塞。
- 您可能会注意到在预充式注射器中有气泡或在针头的底部有一滴液体。两种情况均属正常，无需去除。
- 取下针头保护帽后立即注射药物。

不要碰触针头或使其接触任何表面。

如果预充式注射器跌落，而针头保护帽未盖在针头上，请勿使用。如果发生此情况，请联系您的医生或药剂师。

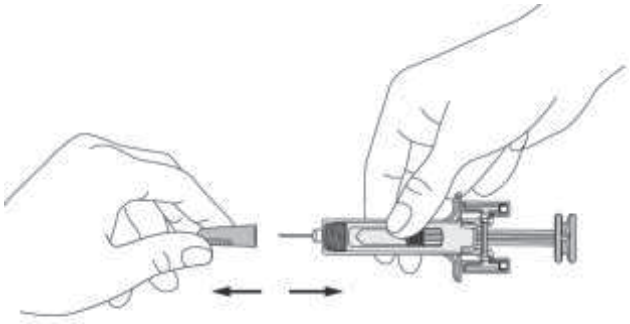


图5

定位预充式注射器进行注射

- 用一只手的中指和食指握住预充式注射器的主体，将拇指放在柱塞头的顶部，并用另一只手轻轻捏住您之前清洁过的皮肤区域。握稳。

在任何时候都切勿向后拉柱塞。

注射本品

- 针头与捏住的皮肤呈约 45 度角。一次性迅速将针头尽可能深地插入皮肤（见图6）。

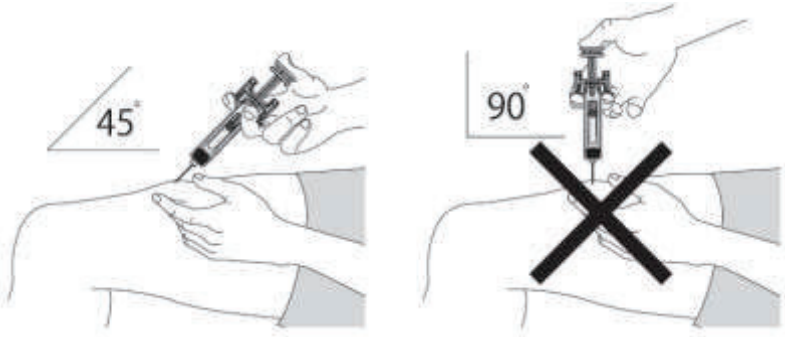


图6

- 推动柱塞将所有药物注入体内，直到柱塞头完全推进两个针头防护翼之间（见图 7）。

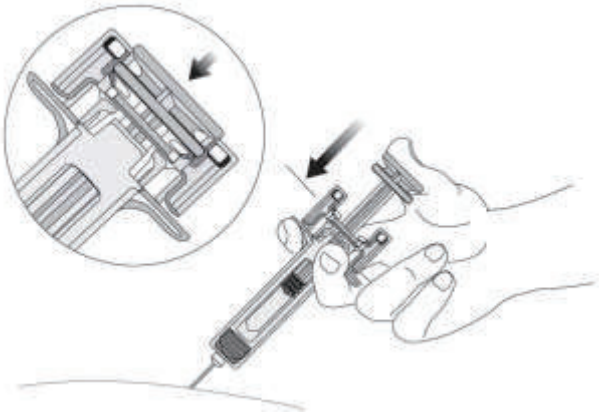


图7

- 当柱塞推到底时，保持施加在柱塞头上的压力，将针头从皮肤上取出（见图8）。

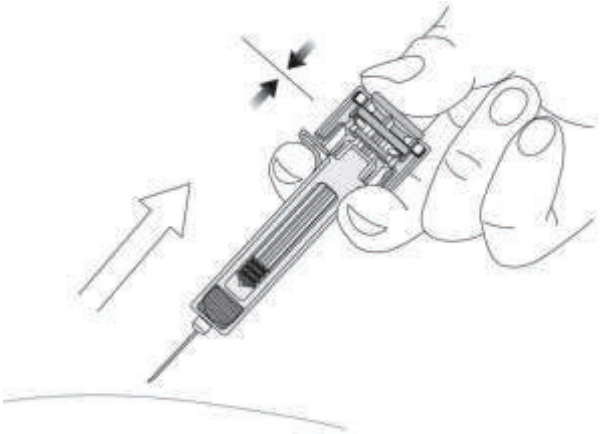


图8

- 慢慢将拇指移离柱塞头，以允许空注射器向上移动，直至针头防护装置覆盖整个针头，如图 9 所示：

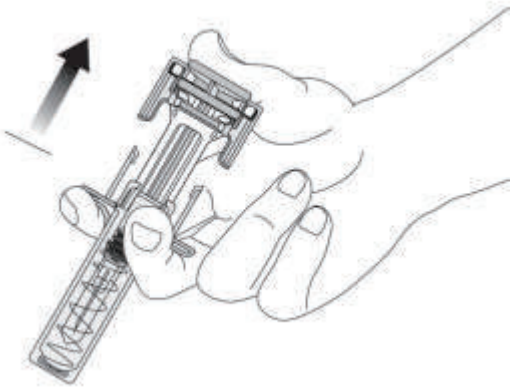


图9

4. 注射之后

使用棉球或纱布

- 注射部位可能有少量出血或渗出液体。这是正常现象。
- 您可以将绵球或纱布按在注射部位上，持续 10 秒。

- 如有必要，您可以在注射部位上贴上一小块创可贴。
  不能摩擦皮肤。

丢弃本品注射器（见图10）

- 立即将您使用过的预充式注射器放入一个锐器盒内。确保按照医生或护士的指示处置锐器盒。
  不要试图再次盖上该针头。
  为了您和他人的安全和健康，请勿再次使用同一支预充式注射器。

如果觉得注射出现了错误或者您不确定，请向您的医生或药剂师说明。



图10