

核准日期：2021年03月11日
修改日期：2021年03月23日；2021年09月08日；2022年01月10日
格乐立®（阿达木单抗）是修美乐®（阿达木单抗）的生物类似药<sup>1</sup>

<b>阿达木单抗注射液说明书</b> 请仔细阅读说明书并在医师指导下使用
<b>警告：严重感染和恶性肿瘤</b>
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，如甲氨蝶呤和糖皮质激素。
如果患者发生了严重感染或麻疹症，应停用本品。
<b>已报告的感染包括：</b>
• 活动性结核病（TB），包括潜伏性结核病重新激活。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期间，患者需要进行潜伏性结核病感染检测。如果果要进行治疗，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，芽生菌病和肺孢子菌病。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或严重的全身体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，包括军团菌和李斯特菌导致的感染。
在慢性复发性感染患者中开始本品治疗前应仔细评估再感染的风险。
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病检查结果为阴性的患者可能发生的结核病。
<b>恶性肿瘤</b>
已报告在使用TNF拮抗剂包括阿达木单抗治疗的患者和青少年中出现淋巴瘤和其它恶性肿瘤，有些是致命的。已报告有肝脾淋巴瘤淋巴瘤（HSTCL），一种罕见的淋巴瘤的肠癌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速，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前已接受过甲氨蝶呤或6-巯基嘌呤（6-MP）联合TNF拮抗剂治疗。目前尚不确定HSTCL的发生是否与应用TNF拮抗剂或TNF拮抗剂联用其它免疫抑制有关。

<sup>1</sup>生物类似药是指支持其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，并且具有临床意义上的差异。本品说明书与原产品说明书保持一致。

<b>【药品名称】</b>	
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 Zhusheyue
<b>【成份】</b>	
活性成份：阿达木单抗，在中国仓鼠卵巢细胞中表达的重组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、注射用氯化钠、甲磺酸钠、盐酸赖氨酸、聚山梨醇80、氯化钠、注射用水	
<b>【性状】</b>	本品为预填充于注射器中的透明液体。
<b>【适应症】</b>	<b>多发性型幼年特发性关节炎</b>

本品与甲氨蝶呤合用，用于治疗对一种或多种改变病情抗风湿药（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，本品可作作为单药治疗（单药治疗的疗效参见【临床试验】部分）。

本品尚未在此适应症2岁以下患儿中进行过研究。

<b>儿童重症类风湿病</b>	
本品用于治疗局部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。	
<b>儿童克罗恩病</b>	
本品适用于对糖皮质激素和免疫调节剂（例如：硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤）应答不足的6岁及以上的患有重度活动性克罗恩病的患儿减轻症状和体征，并有助于维持临床缓解。	
<b>【规格】</b>	20mg/0.4ml

<b>【用法用量】</b>	
本品用于治疗具有相关适应症并经过治疗经验的专科医生的指导监督下。	
对于需要治疗的患儿，应在必要时进行医疗随访的患者，在患者或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可疑变色。如发现有颗粒物质或变色，则不得使用。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。	
应在大腿前部或下肢部注射。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。如患有银屑病病，不要在患处、增厚、发红或鳞屑斑块的区域注射。	
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。	
<b>多发性型幼年特发性关节炎</b>	
推荐剂量为根据体重给药（表1）每两周皮下注射给药一次。	

<b>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</b>	
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，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。本品尚未在此适应症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。

<b>儿童斑块状银屑病</b>	
4-17岁斑块状银屑病病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。	
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，应谨慎考虑是否继续治疗。

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。

已有斑状银屑病病儿童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。

<b>儿童克罗恩病</b>		
6岁及以上年龄的克罗恩病患者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
15kg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

对别12周内无应答的患者应慎重考虑是否继续治疗。本品尚未在此适应症的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。

*肝脾肿大综合征不是适应症*

不在此类患者人群中进行研究，尚无剂量建议。

**【不良反应】** 临床研究
以下不良反应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）及中轴型脊柱炎（强直性脊柱炎和放射学阴性的中轴型脊柱炎）、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2项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。
在关键对照阶段的双盲对照阶段，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、疼痛、出血、疼痛或肿胀）、头痛和骨肌肉疼痛。也有严重感染和肝脾肿大不良反应的报告。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各种感染的防御功能。也有一些病例报告了使用阿达木单抗引起的致死感染和致命性的感染（包括结核病、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、淋巴瘤和肝脾肿大淋巴瘤）。

也有严重细菌、疱疹病毒感染、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、再生障碍性贫血、中核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）等报道。

不良反应的概述，儿童患者不良事件的发生率及时间类型与成人相似。

在表4中，按照人体器官分类和频率（上市前发生率≥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）列出了在临床研究上出现的不良反应。

在以下按照频率列出的各表中，不良反应按照严重程度降序排列。本表中已包括在每个适应症中观察到的最高频率的不良反应。人体器官分类表中符号\*表示更多相关信息参见【禁忌】、【注意事项】和【不良反应】。

<b>表4 不良反应</b>			
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、鼻窦炎和疱疹病毒感染）	
	常见	全身性感染（包括败血症、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、脓肿病、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、口唇疱疹和牙齿感染）、生殖道感染（包括外阴阴道炎、宫颈炎）、泌尿道感染（包括肾盂肾炎）、真菌感染（包括肺真菌病）、真菌肺炎、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（包括孢子菌病、组织胞浆菌病和鸟枪弹分枝杆菌感染）、细菌肺炎、腺体感染、腺炎*	
	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（包括前列腺癌、肺癌和甲状腺癌）、黑色素瘤**	
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括恶性肿瘤和肉瘤）*	罕见	白血病*	
	未知	肝脾淋巴瘤(皮肤神经内分泌瘤) <sup>1)</sup> 弥漫性大B细胞淋巴瘤(包括神经内分泌瘤) <sup>1)</sup> 弥漫性大T细胞淋巴瘤	
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、血小板减少性紫癜	
	偶见	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	结缔组织病 <sup>1)</sup> 、血管炎	
	罕见	速发过敏反应 <sup>1)</sup>	
代谢和营养疾病	十分常见	低钾血症、尿酸升高、血钾异常、低钙血症、高血糖症、低磷血症、脱水	
精神疾病	常见	情绪变化(包括抑郁倾向)、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	脑室扩大**、震颤、神疲乏力	
	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) <sup>1)</sup>	
眼耳鼻喉疾病	偶见	视觉异常、结膜炎、眼睫炎、眼肿	
	偶见	复视	
耳及迷路疾病	常见	耳聋	
	偶见	耳鸣、耳鸣	
心脏瓣膜疾病*	常见	心动过速	
	偶见	心肌梗死 <sup>1)</sup> 、心律不齐、充血性心力衰竭	
	罕见	心脏瓣膜 <sup>1)</sup>	
血管疾病	偶见	高血压、潮红、血肿	
	偶见	主动脉瘤、血管运动性障碍、血栓性静脉炎	
	偶见	哮喘、呼吸困难、咳嗽	
呼吸系统、胸和纵膈疾病*	偶见	肺栓塞*、间质性肺疾病、慢性阻塞性肺疾病、肺炎、胸腔积液 <sup>1)</sup>	
	罕见	肺纤维化 <sup>1)</sup>	
	十分常见	腹痛、恶心和呕吐	
胃肠道系统疾病	常见	胃肠消化不良、消化不良、胃食管反流病、干燥综合征	
	偶见	胰腺炎、鼻咽咽喉、面部水肿	
	罕见	肠炎 <sup>1)</sup>	
	十分常见	肝酶升高	
	偶见	胆囊炎和胆结石、肝脂肪变性、胆红素增加	
	罕见	肝炎、乙型肝炎的再激活 <sup>1)</sup> 、自身免疫性肝炎 <sup>1)</sup>	
	未知	肝衰竭 <sup>1)</sup>	
皮肤和皮下组织疾病类	十分常见	皮疹(包括过敏性皮疹)	
	常见	银屑病新发或银屑病恶化（包括斑块状银屑病） <sup>1)</sup> 、荨麻疹、青肿（包括紫癜）、皮炎(包括湿疹)、指甲甲癣、多汗、脱发 <sup>1)</sup> 、疼痛痒	
	偶见	带状疱疹	
	罕见	多形性红斑 <sup>1)</sup> 、史蒂文斯-约翰逊综合征 <sup>1)</sup> 、血管性水肿 <sup>1)</sup> 、皮肤血管炎 <sup>1)</sup> 、苔藓样皮炎反应 <sup>1)</sup>	
	未知	皮肤肌炎恶化 <sup>1)</sup>	
	十分常见	骨髓炎和疼痛	
	常见	肌腱炎(包括跟腱肌腱鞘炎)和腱鞘炎	
肌肉骨骼及结缔组织疾病	偶见	横纹肌溶解、系统性红斑狼疮	
	罕见	类固醇综合征 <sup>1)</sup>	
肾脏和泌尿道疾病	常见	肾损害、尿管尿潴留	
	偶见	尿毒症	
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(包括注射部位红肿)	
	常见	头痛、水肿、发热 <sup>1)</sup>	
	偶见	炎症	
各类检查*	常见	贫血和出血性疾病(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)、乳酸脱氢酶升高	
	未知	体重增加 <sup>1)</sup>	
损伤、中毒和手术并发症	偶见	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。 <sup>1)</sup> 包括自发报告数据。
<sup>1)</sup> 在4-6个月的治疗期间，成人适应症的阿达木单抗相对于基线的实验室理化指标的相对变化为3 kg至1.0 kg，而对照组为-0.4 kg至0.4 kg。在对照组的长期随访研究中，平均体重约1-2kg，体重增加约5-6kg，特别是在克罗恩病和溃疡性结肠炎患者中。这些作用数据与对照组的机制作用有关。

不良反应的概述

**注射部位反应**
在成人和儿童的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/疼痛/出血、疼痛/瘙痒），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，无需因注射部位反应而中止用药。

**感染**
在成人和儿童关键性对照临床试验中，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。绝大多数患者感染患者是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。在接受安慰剂或活性对照药物的患者中，感染率为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（包括急性感染、脓肿发生）。这些报告包括结核（包括囊状结核和肺结核）以及在治疗前已感染（包括细菌性或肺组织胞浆菌病、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）。绝大多数结核核以及免疫学的前八个月中，可以反映出潜伏疾病的复发特征。*活动性感染和严重潜伏性感染*

阿达木单抗的关键性对照试验数据，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炎患者、银屑病关节炎、银屑病、过敏性鼻窦炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎和葡萄膜炎的成人患者进行了为期24周的研究。接受阿达木单抗治疗的患者9521名患者的恶性肿瘤（淋巴瘤和黑色素瘤皮肤癌除外）发生率分别为8（4.4/10,550）患者年（95%置信区间），3444例对照患者的相应数据为6.3（4.4, 11.6）/1000患者年（95%置信区间）（阿达木单抗治疗时间为4个月，对照中治疗时间为3个月）。阿达木单抗治疗的患者中，非黑色素瘤皮肤癌的发生率为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恶性肿瘤的发生率为7.0（2.7, 14.4）/1000患者年（95%置信区间），而对照的相应数据为6.0（4.1, 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。
将研究的对照部分正在运行和已完成的开放性临床研究相结合，后者中的随访观察时间约为3.3年，包括6427名患者共超过26439患者年的治疗，约33%接受阿达木单抗和非黑色素瘤皮肤癌以外的恶性肿瘤发生率为8.5/1000患者年。而非黑色素瘤皮肤癌的发生率大约为7.6/1000患者年，淋巴瘤约为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），报告的恶性肿瘤发生率为约2.7/1000患者年。而所报告的非黑色素瘤皮肤癌和淋巴瘤的发病率分别为0.7/1000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性关节炎和附着点相关关节炎临床试验中，对249名患者服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名儿童患者治疗8年-9年后，没有发现恶性肿瘤。阿达木单抗儿童克罗恩病患者临床试验中，对192名儿童患者治疗4.8患者-年随访，没有发现恶性肿瘤。上市后，平有关于肝脾淋巴瘤淋巴瘤的不良反应的报告（参见【注意事项】部分）。

**血液反应**

抗阿达木单抗抗体的形成与药物清除的降低以及阿达木单抗效力下降有关。阿达木单抗抗体与不良反应之间未见相关性。在类风湿关节炎临床试验1、11和111.6 12个月中对阿达木单抗抗体进行了多长时间点的检测。在关键性临床试验研究中，接受阿达木单抗治疗的1053名

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），而在甲氨蝶呤加用阿达木单抗治疗则为5.3%（11/19）。

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

在应用停药和再用药物研究中，阿达木单抗治疗组的斑块状银屑病患者中，阿达木单抗再治疗抗阿达木单抗抗体的检出率为为3.3%（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）。

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（5/65，5.9%），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炎患者中，抗阿达木单抗抗体的检出率为7%（1/15），该例患者正在连续服用甲氨蝶呤。
儿童银屑病患者中，0.8mg/kg阿达木单抗药物治疗的5/38名受试者（13%）中检出阿达木单抗抗体。
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1-11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，基线期抗体阳性的患者，在24周后表现为阴性。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11.4%和18.1%。在所有接受阿达木单抗治疗的类风湿关节炎患者的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核神经炎。

**肝酶不良事件**

在阿达木单抗对照性类风湿关节炎和银屑病关节炎11期临床试验中，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的发生率为为0。对照组发生率为0.4%。

在阿达木单抗对照性慢性斑块状银屑病11期临床试验中，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1.6%，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11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%。

4-17岁多关节型幼年特发性关节炎和0-17岁附着点相关关节炎的阿达木单抗对照性11期临床试验中，接受阿达木单抗治疗的患者和接受对照治疗的、3%患者发生ALT升高≥3 x ULN。多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11期临床试验中未出现ALT升高。

儿童斑块状银屑病患者中开展的阿达木单抗11期临床试验中，首次根据体重给予诱导剂量，然后根据体重给予两种维持剂量，用药期间达52周。ALT升高≥3xULN的发生率为2.6%（5/192），其中例基线特除使用免疫抑制剂。

在所有发生过临床研究中，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。然而有少数患者在接受阿达木单抗治疗的患者中发生肝功实验室异常以及少数可导致肝功衰竭的严重肝病，例如肝炎包括自身免疫性肝炎的临床表现。

**与唑来膦酸/唑来二膦酸合用**

在成人克罗恩病研究中，阿达木单抗和唑来膦酸/6-唑来膦酸合用时，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【成份】部分）。
活动性结核或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，脏功能受损可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，因此在期间应持续进行监测。

无论是慢性活动性或局灶性活动性感染，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，应对治疗的风险和收益进行评估（参见机会感染）。

治疗过程中出现感染患者应予以严密监测并对其进行全面的体检评估。当患者出现新的严重感染或发热事件，应怀疑本品治疗，采用适当的抗菌药物或抗真菌药物治疗，直到感染得到控制。对具有感染复发病史，或者具有易发感染的情况，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谨慎。

**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、肺孢子虫病和隐球菌病。这些患者经常出现播散性而非局限性疾病。在临床试验中也出现了其他严重感染，包括肺炎、鼻窦炎、败血症性肺炎和败血症。

本品不适用于活动性感染，包括活动性感染的患者中使用。患者年龄大于65岁、严重合并症和/或同时使用免疫抑制剂（如皮类固醇或甲氨蝶呤）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：

- 患有慢性或急性感染；
- 曾经感染于结核；
- 有机会性感染；
- 曾存在于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危险，其中包括接受治疗的潜伏性或活动性结核患者，所出观察包括肺病和肺外结核（即胸腔外结核）。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病。在评估中，应该包括患者本人的详细胸部X线检查。以往与活动性结核病人的接触史，以及既往和/或当前所采用的免疫抑制治疗。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T和干扰素释放试验，根据可及性可选结核分枝杆菌抗原特异性细胞酶联免疫斑点试验（T-cell immune-linked immune-spot assay，T-SPOT.TB）或T细胞酶联免疫吸附技术（Quantiferon-TB Gold, QFT-G）, 并且在患病患者中记录检查结果。如果患者存在活动性结核病或疑似结核病，尤其那些患有严重疾病或在不使用免疫抑制剂的地区居住者，禁止使用本品治疗。

在使用TNF拮抗剂治疗前对潜伏性结核病感染进行治疗，甚至可以减少治疗期间结核病再激活的风险。在开始本品治疗前，应评估潜伏性结核是否要鉴别，以及考虑硬结5年前测定的结核菌素皮试阳结果，基于至少以前治疗卡介苗（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，并于规范抗结核治疗。在下述情况下，医生应考虑继续治疗的可能性。

如果怀疑为潜伏性结核感染，必须由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感染，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。

对于那些具有严重或疑似结核病危险因素，但结核筛查为阴性的患者和具有潜伏性活动性结核病感染患者，却又无法确定进行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。即使未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接受阿达木单抗治疗期间出现了复发感染。建议预防性抗结核专家会诊以帮助决定对个体患者是否开始抗结核治疗。

如果在本品治疗过程中或治疗后，患者出现了感染恶化的体征/症状（例如，持续性咳嗽、消瘦/体重减轻、低热、精神萎靡）上述建议者应立即就诊。

强烈建议在对本品治疗期间新发感染的患者中进行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病检查结果为阴性的患者可能发生的结核。当使用本品治疗时，潜伏性结核病检测也可能出现假阳性。

如果患者在治疗过程中出现严重感染或麻疹症应停用本品。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，可能会导致严重后果。

如果患者出现严重的机会性感染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。对于出现发热、不适、体重下降、发汗、咳嗽、呼吸困难和/或涕液稠或其它严重的全身体疾病（有或无伴随体征）等症候或症状的患者，应该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阳性。在进行诊断性检查时，应考虑适当的检测抗真菌药物，并同时考虑严重真菌感染风险和抗真菌药物治疗。应与具有侵袭性真菌感染诊治经验的医师协商，对这些患者进行治疗并实施抗真菌治疗。

**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，除成功治愈的黑色素瘤和皮肤癌（NMCC）患者<sup>1)</sup>外，均采用TNF拮抗剂包括本品进行治疗时，或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风险和收益。

**成人恶性肿瘤**

在某些TNF拮抗剂，包括阿达木单抗的临床对照试验，相较于对照治疗的成年患者，在TNF拮抗剂治疗的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（AS）、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）、化脓性脓疱炎（HS）和葡萄膜炎（UV）患者中进行的39项阿达木单抗全球临床试验的对照阶段，除非非黑色素瘤（基底细胞癌和鳞状细胞癌）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10/48, 1.03（95%置信区间）。在4848例对照治疗的患者中为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治疗时间为6个月）。在RA、Ps、AS、CD、UC、HS和HIV感染患者中进行的2项恶性肿瘤对照试验中，阿达木单抗治疗的患者和对照治疗的患者中治疗时间为6个月。在RA和Ps患者中，阿达木单抗治疗的患者和对照治疗的患者中治疗时间为6个月。在这些研究中的对照和对照阶段中接受阿达木单抗治疗的患者发生的恶性肿瘤，在类型和发生率上与根据SEER数据库统计的全美国人口中的情况是相似的（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11例阿达木单抗治疗的患者或365例对照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治疗时间均为3个月）。在RA、AS、CD和中国成人患者

