

# HUMIRA® (adalimumab)

仅作为处方药使用

## 处方信息要点

这些要点并未包含安全有效使用 HUMIRA 所需的全部信息。请参阅 HUMIRA 的完整处方信息。

HUMIRA® (adalimumab) 针剂, 仅限皮下用药  
美国最初批准时间: 2002 年

**警告: 严重感染和恶性肿瘤**  
请参见完整处方信息中的黑框警告。

### 严重感染 (5.1, 6.1):

- 可增加导致住院治疗或死亡的严重感染的风险, 这些严重感染包括结核病 (TB)、细菌脓毒症、侵袭性真菌感染 (如组织胞浆菌病) 以及因为其它机会性病原体导致的感染。
- 如果患者在治疗期间出现严重感染或者脓毒症, 应停用 HUMIRA。
- 进行针对潜伏性结核病的检查; 如果结果为阳性, 应在开始使用 HUMIRA 之前开始结核治疗。
- 在治疗期间监测所有患者是否存在活动性结核病, 即使初始潜伏性结核检查结果为阴性, 也要进行监测。

### 恶性肿瘤 (5.2):

- 在接受包括 HUMIRA 在内的 TNF 阻滞剂治疗的儿童和青少年患者中, 已有淋巴瘤和其它恶性肿瘤 (有些导致死亡) 的报告。
- 在接受包括 HUMIRA 在内的 TNF 阻滞剂治疗炎症性肠病的青少年和年轻人中, 已有肝脾 T 细胞淋巴瘤 (HSTCL, 一种罕见的 T 细胞淋巴瘤) 的上市后病例报告。

## 适应症和用途

HUMIRA 是一种适用于以下疾病治疗的肿瘤坏死因子 (TNF) 阻滞剂:

- 类风湿性关节炎 (RA) (1.1):** 适用于中度至重度活动性类风湿性关节炎成人患者, 可减轻体征和症状, 诱导显著临床反应, 抑制结构性损伤进展并改善身体机能。
- 幼年特发性关节炎 (JIA) (1.2):** 适用于 2 岁及以上的中度至重度活动性多关节型幼年特发性关节炎患者, 可减轻体征和症状。
- 银屑病关节炎 (PsA) (1.3):** 适用于活动性银屑病关节炎成人患者, 可减轻体征和症状, 抑制结构性损伤进展并改善身体机能。
- 强直性脊柱炎 (AS) (1.4):** 适用于活动性强直性脊柱炎成人患者, 可减轻体征和症状。
- Crohn 病 (CD) (1.5):** 适用于治疗 6 岁及以上的中度至重度活动性 Crohn 病成人患者和小儿患者。
- 溃疡性结肠炎 (UC) (1.6):** 适用于治疗 5 岁及以上的中度至重度活动性溃疡性结肠炎成人患者和小儿患者。  
用药限制: 对于 TNF 阻滞剂已失去疗效或对其不耐受的患者, 尚未确定该药的有效性。
- 斑块状银屑病 (Ps) (1.7):** 适用于治疗可进行全身性治疗或光线疗法但其它全身性治疗从医学上不太合适的中度至重度慢性斑块状银屑病成人患者。
- 脓性汗腺炎 (HS) (1.8):** 适用于治疗 12 岁及以上的中度至重度化脓性汗腺炎患者。
- 葡萄膜炎 (UV) (1.9):** 适用于治疗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和 2 岁及以上的小儿患者。

## 剂量和用法

- 皮下注射给药 (2)

**类风湿性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎 (2.1):**

- 成人: 每次 40 mg, 隔周一次。
  - 一部分不使用甲氨蝶呤的 RA 患者可能会受益于剂量增加至每次 40 mg, 每周一次或每次 80 mg, 隔周一次。

**幼年特发性关节炎或小儿葡萄膜炎 (2.2):**

小儿体重 2 岁及以上	建议的剂量
10 kg (22 磅) 至 <15 kg (33 磅)	每次 10 mg, 隔周一次
15 kg (33 磅) 至 <30 kg (66 磅)	每次 20 mg, 隔周一次
30 kg (66 磅) 及以上	每次 40 mg, 隔周一次

**Crohn 病 (2.3):**

- 成人: 160 mg, 第 1 天 (给药方式为一天内或分两天连续注射); 80 mg, 第 15 天; 每次 40 mg, 隔周一次, 自第 29 天起。
- 6 岁及以上小儿患者:

小儿体重	建议的剂量	
	第 1 天和第 15 天	自第 29 天起
17 kg (37 磅) 至 <40 kg (88 磅)	第 1 天: 80 mg 第 15 天: 40 mg	每次 20 mg, 隔周一次
40 kg (88 磅) 及以上	第 1 天: 160 mg (单次给药或分两天连续给药) 第 15 天: 80 mg	每次 40 mg, 隔周一次

**溃疡性结肠炎 (2.4):**

- 成人: 160 mg, 第 1 天 (给药方式为一天内或分两天连续注射); 80 mg, 第 15 天; 每次 40 mg, 隔周一次, 自第 29 天起。治疗 8 周 (第 57 天) 未出现临床缓解表现的患者停药。
- 5 岁及以上儿童患者:

小儿体重	建议的剂量	
	第 1 天至第 15 天	自第 29 天起*
20 kg (44 磅) 至 <40 kg (88 磅)	第 1 天: 80 mg 第 8 天: 40 mg 第 15 天: 40 mg	每次 40 mg, 隔周一次 或 每次 20 mg, 每周一次
40 kg (88 磅) 及以上	第 1 天: 160 mg (单次给药或分两天连续给药) 第 8 天: 80 mg 第 15 天: 80 mg	每次 80 mg, 隔周一次 或 每次 40 mg, 每周一次

\* 对于年满 18 岁且在使用 HUMIRA 方案后病情控制良好的患者, 继续使用推荐的小儿剂量。

**斑块状银屑病或成人葡萄膜炎 (2.5):**

- 成人: 初次给药 80 mg, 从初次给药一周后开始, 每次 40 mg, 隔周一次。

**化脓性汗腺炎 (2.6):**

- 成人:
  - 第 1 天: 160 mg (给药方式为一天内或分两天连续注射)
  - 第 15 天: 80 mg
  - 第 29 天和后续给药: 每次 40 mg, 每周一次或每次 80 mg, 隔周一次。
- 12 岁及以上青少年:

青少年体重	建议的剂量
30 kg (66 磅) 至 <60 kg (132 磅)	第 1 天: 80 mg 第 8 天和后续给药: 每次 40 mg, 隔周一次
60 kg (132 磅) 及以上	第 1 天: 160 mg (给药方式为一天内或分两天连续注射) 第 15 天: 80 mg 第 29 天和后续给药: 每次 40 mg, 每周一次或每次 80 mg, 隔周一次。

## 药物剂型和规格

针剂:

- 单剂预装注射笔 (HUMIRA 注射笔): 80 mg/0.8 mL、40 mg/0.8 mL 和 40 mg/0.4 mL (3)
- 单剂预装玻璃注射器: 80 mg/0.8 mL、40 mg/0.8 mL、40 mg/0.4 mL、20 mg/0.4 mL、20 mg/0.2 mL、10 mg/0.2 mL、10 mg/0.1 mL (3)
- 单剂玻璃瓶, 仅供机构使用: 40 mg/0.8 mL (3)

## 禁忌症

无 (4)

## 警告和注意事项

- 严重感染:** 活动性感染期间不要开始使用 HUMIRA。如果发生感染, 请认真监护患者, 如果感染变得严重, 应停止使用 HUMIRA。(5.1)
- 侵袭性真菌感染:** 对于在地方性真菌病流行地区居住或旅行的患者, 如果在使用 HUMIRA 时出现全身性疾病, 则应考虑经验性抗真菌疗法。(5.1)
- 恶性肿瘤:** HUMIRA 治疗组的恶性肿瘤发生率高于对照组 (5.2)
- 可能发生过敏反应或严重的过敏反应 (5.3)
- 乙型肝炎病毒再激活:** 对于乙型肝炎病毒携带者, 需在治疗期间以及治疗后的几个月内进行监控。如果发生再激活, 停用 HUMIRA, 并开始抗病毒治疗。(5.4)
- 脱髓鞘疾病:** 可能发生恶化或新发。(5.5)
- 血细胞减少、全血细胞减少:** 如果出现此类症状, 建议患者立即就医, 并考虑停用 HUMIRA。(5.6)
- 心力衰竭:** 可能发生恶化或新发。(5.8)
- 狼疮样综合征:** 如果出现该综合征, 应停用 HUMIRA。(5.9)

## 不良反应

最常见的不良反应（发生率 >10%）：感染（如上呼吸道感染、鼻窦炎）、注射部位反应、头痛和皮疹。（6.1）

若要报告疑似不良反应，请联系 AbbVie Inc. 电话：1-800-633-9110，或联系美国食品药品监督管理局，电话：1-800-FDA-1088 或网址：www.fda.gov/medwatch

## 药物相互作用

- 阿巴西普：增加严重感染的风险。（5.1、5.11、7.2）
- 阿那白滞素：增加严重感染的风险。（5.1、5.7、7.2）
- 活疫苗：避免与 HUMIRA 同时使用。（5.10、7.3）

请参见第 17 节了解“患者咨询信息”和“用药指南”。

修订日期：2024 年 2 月

## 完整处方信息：目录\*

### 警告：严重感染和恶性肿瘤

#### 1 适应症和用途

- 1.1 类风湿性关节炎
- 1.2 幼年特发性关节炎
- 1.3 银屑病关节炎
- 1.4 强直性脊柱炎
- 1.5 Crohn 病
- 1.6 溃疡性结肠炎
- 1.7 斑块状银屑病
- 1.8 化脓性汗腺炎
- 1.9 葡萄膜炎

#### 2 剂量和用法

- 2.1 类风湿性关节炎、银屑病关节炎和强直性脊柱炎
- 2.2 幼年特发性关节炎或小儿葡萄膜炎
- 2.3 Crohn 病
- 2.4 溃疡性结肠炎
- 2.5 斑块状银屑病或成人葡萄膜炎
- 2.6 化脓性汗腺炎
- 2.7 监测以评估安全性
- 2.8 给药的一般考虑事项

#### 3 药物剂型和规格

#### 4 禁忌症

#### 5 警告和注意事项

- 5.1 严重感染
- 5.2 恶性肿瘤
- 5.3 过敏反应
- 5.4 乙型肝炎病毒再激活
- 5.5 神经系统反应
- 5.6 血液系统反应
- 5.7 与阿那白滞素联合使用时感染风险增加
- 5.8 心力衰竭
- 5.9 自身免疫
- 5.10 免疫接种
- 5.11 与阿巴西普联合使用时感染风险增加

#### 6 不良反应

- 6.1 临床试验经验
- 6.2 免疫原性
- 6.3 上市后经验

#### 7 药物相互作用

- 7.1 甲氨蝶呤
- 7.2 生物制品
- 7.3 活疫苗
- 7.4 细胞色素酶 P450 底物

#### 8 特定人群使用

- 8.1 孕期
- 8.2 哺乳期
- 8.4 小儿患者使用
- 8.5 老年患者使用

#### 10 用药过量

#### 11 说明

#### 12 临床药理学

- 12.1 作用机理
- 12.2 药效学
- 12.3 药代动力学

#### 13 非临床毒理学

- 13.1 致癌作用、致突变作用、生育力损害

#### 14 临床研究

- 14.1 类风湿性关节炎
- 14.2 幼年特发性关节炎
- 14.3 银屑病关节炎
- 14.4 强直性脊柱炎

- 14.5 成人 Crohn 病
- 14.6 小儿 Crohn 病
- 14.7 成人溃疡性结肠炎
- 14.8 小儿溃疡性结肠炎
- 14.9 斑块状银屑病
- 14.10 化脓性汗腺炎
- 14.11 成人葡萄膜炎
- 14.12 小儿葡萄膜炎

#### 15 参考文献

#### 16 供应规格/储存与处理

#### 17 患者咨询信息

\*完整处方信息中省略掉的部分未列出。

## 完整处方信息

### 警告：严重感染和恶性肿瘤

#### 严重感染

使用 HUMIRA 治疗的患者出现可导致住院或死亡的严重感染的风险增加 [参见“警告和注意事项”(5.1)]。出现这些感染的大部分患者都合并使用了诸如甲氨蝶呤或皮质类固醇之类的免疫抑制剂。

如果患者出现严重感染或脓毒症，应停用 HUMIRA。

报告的感染包括：

- 活动性结核 (TB)，包括潜伏性结核再激活。结核患者经常出现弥漫性或肺外疾病。在接受 HUMIRA 之前以及治疗期间，患者应进行潜伏性结核测试。在接受 HUMIRA 之前，应开始潜伏性结核治疗。
- 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。患有组织胞浆菌病或其它侵袭性真菌感染的患者可能会出现弥漫性而不是局部性疾病。在有些患有活动性感染的患者中，组织胞浆菌病的抗原和抗体测试可能呈阴性。对于患有严重全身性疾病且可能面临侵袭性真菌感染风险的患者，考虑采用经验性抗真菌疗法。
- 由机会性病原体（包括军团菌和李斯特菌）导致的细菌性、病毒性和其它感染。

在开始治疗前，应仔细考虑患有慢性或复发性感染的患者接受 HUMIRA 治疗的风险与利益。

在 HUMIRA 治疗期间和之后应密切监测患者的感染体征和症状的发展，包括在开始治疗前潜伏性结核感染测试呈阴性的患者可能出现结核病的情况 [参见“警告和注意事项”(5.1) 以及“不良反应”(6.1)]。

#### 恶性肿瘤

在接受包括 HUMIRA 在内的 TNF 阻滞剂治疗的儿童和青少年患者中，已有淋巴瘤和其它恶性肿瘤（有些导致死亡）的报告 [参见“警告和注意事项”(5.2)]。在接受包括 HUMIRA 在内的 TNF 阻滞剂治疗的患者中，已有肝脾 T 细胞淋巴瘤 (HSTCL，一种罕见的 T 细胞淋巴瘤) 的上市后病例报告。这些病例的疾病发展极其迅猛，并已导致患者死亡。报告的 TNF 阻滞剂病例大部分发生在 Crohn 病或溃疡性结肠炎患者中，其中大部分为青少年和年轻的成人男性。在诊断时或之前，几乎所有这些患者都曾接受了咪唑硫嘌呤或 6-巯基嘌呤 (6-MP) 与 TNF 阻滞剂的联合治疗。尚不确定 HSTCL 的发病是否与 TNF 阻滞剂的使用或者与 TNF 阻滞剂和其它免疫抑制剂联合使用存在关联 [参见“警告和注意事项”(5.2)]。

## 1 适应症和用途

### 1.1 类风湿性关节炎

HUMIRA 适用于中度至重度活动性类风湿性关节炎成人患者，可减轻体征和症状，诱导显著临床缓解，抑制结构性损伤进展并改善身体机能。HUMIRA 既可单独使用，又可与甲氨蝶呤或其它非生物性病情改善抗风湿药 (DMARD) 联合使用。

### 1.2 幼年特发性关节炎

HUMIRA 适用于 2 岁及以上的中度至重度活动性多关节型幼年特发性关节炎患者，可减轻体征和症状。HUMIRA 既可单独使用，又可与甲氨蝶呤联合使用。

### 1.3 银屑病关节炎

HUMIRA 适用于活动性银屑病关节炎成人患者，可减轻体征和症状，抑制结构性损伤进展并改善身体机能。HUMIRA 既可单独使用，又可与非生物性 DMARD 联合使用。

### 1.4 强直性脊柱炎

HUMIRA 适用于活动性强直性脊柱炎成人患者，可减轻体征和症状。

### 1.5 Crohn 病

HUMIRA 适用于治疗 6 岁及以上的中度至重度活动性 Crohn 病成人患者和小儿患者。

## 1.6 溃疡性结肠炎

HUMIRA 适用于治疗 5 岁及以上的中度至重度活动性溃疡性结肠炎成人患者和小儿患者。

### 用药限制

对于 TNF 抑制剂已失去疗效或对其不耐受的患者，尚未确定 HUMIRA 的有效性 [参见“临床研究” (14.7、14.8)]。

## 1.7 斑块状银屑病

HUMIRA 适用于治疗可进行全身性治疗或光线疗法但其它全身性治疗从医学上不太合适的中度至重度慢性斑块状银屑病成人患者。HUMIRA 仅适用于有医生密切监控其健康情况并进行定期随访的患者 [参见“警告和注意事项”(5)]。

## 1.8 化脓性汗腺炎

HUMIRA 适用于治疗 12 岁及以上的中度至重度化脓性汗腺炎患者。

## 1.9 葡萄膜炎

HUMIRA 适用于治疗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和 2 岁及以上的小儿患者。

## 2 剂量和用法

### 2.1 类风湿性关节炎、银屑病关节炎和强直性脊柱炎

对于类风湿性关节炎 (RA)、银屑病关节炎 (PsA) 或强直性脊柱炎 (AS) 成人患者，HUMIRA 的建议皮下注射剂量为每次 40 mg，隔周一次。在 HUMIRA 治疗期间，甲氨蝶呤 (MTX)、其他非生物性 DMARD、糖皮质激素、非甾体类抗炎药 (NSAID) 和/或镇痛药可以继续使用。在 RA 治疗中，一些未联用 MTX 的患者可能会受益于将 HUMIRA 剂量增加至每次 40 mg，每周一次或每次 80 mg，隔周一次。

### 2.2 幼年特发性关节炎或小儿葡萄膜炎

对于 2 岁及以上的多关节型幼年特发性关节炎 (JIA) 或小儿葡萄膜炎患者，HUMIRA 的建议皮下注射剂量基于体重计算，如下表所示。在 HUMIRA 治疗期间，甲氨蝶呤、糖皮质激素、NSAID 和/或镇痛药可以继续使用。

小儿体重 (2 岁及以上)	建议的剂量
10 kg (22 磅) 至 <15 kg (33 磅)	每次 10 mg，隔周一次
15 kg (33 磅) 至 <30 kg (66 磅)	每次 20 mg，隔周一次
30 kg (66 磅) 及以上	每次 40 mg，隔周一次

尚未在 2 岁以下或体重不足 10 kg 的多关节型幼年特发性关节炎或小儿葡萄膜炎患者中研究 HUMIRA。

### 2.3 Crohn 病

#### 成人

对于成人 Crohn 病 (CD) 患者，HUMIRA 的建议皮下注射剂量为，第 1 天初次给药 160 mg (给药方式为一天内或分两天连续注射)，两周后 (第 15 天) 减为 80 mg。两周后 (第 29 天) 开始按每次 40 mg，隔周一次剂量给药。在 HUMIRA 治疗期间，氨基水杨酸盐和/或皮质类固醇可以继续使用。如果有必要，在 HUMIRA 治疗期间，咪唑硫嘌呤、6-巯基嘌呤 (6-MP) [参见“警告和注意事项”(5.2)] 或甲氨蝶呤可以继续使用。

#### 小儿

对于 6 岁及以上的 Crohn 病 (CD) 小儿患者，HUMIRA 的建议皮下注射剂量基于体重计算，如下表所示：

小儿体重	建议的剂量	
	第 1 天至第 15 天	自第 29 天起
17 kg (37 磅) 至 <40 kg (88 磅)	第 1 天: 80 mg 第 15 天: 40 mg	每次 20 mg，隔周一次
40 kg (88 磅) 及以上	第 1 天: 160 mg (单次给药或分两天连续给药) 第 15 天: 80 mg	每次 40 mg，隔周一次

### 2.4 溃疡性结肠炎

#### 成人

对于成人溃疡性结肠炎患者，HUMIRA 的建议皮下注射剂量为，第 1 天初次给药 160 mg (给药方式为一天内或分两天连续注射)，两周后 (第 15 天) 减为 80 mg。两周后 (第 29 天) 继续隔周一次，每次 40 mg。

治疗 8 周 (第 57 天) 未出现临床缓解表现的成人患者停药。在 HUMIRA 治疗期间，氨基水杨酸盐和/或皮质类固醇可以继续使用。如果有必要，在 HUMIRA 治疗期间，咪唑硫嘌呤和 6-巯基嘌呤 (6-MP) 可继续使用 [参见“警告和注意事项”(5.2)]。

#### 小儿

对于 5 岁及以上的溃疡性结肠炎小儿患者，HUMIRA 的建议皮下注射剂量基于体重计算，如下表所示：

小儿体重	建议的剂量	
	第 1 天至第 15 天	自第 29 天起*
20 kg (44 磅) 至 <40 kg (88 磅)	第 1 天: 80 mg 第 8 天: 40 mg 第 15 天: 40 mg	每次 40 mg，隔周一次 或 每次 20 mg，每周一次
40 kg (88 磅) 及以上	第 1 天: 160 mg (单次给药或分两天连续给药) 第 8 天: 80 mg 第 15 天: 80 mg	每次 80 mg，隔周一次 或 每次 40 mg，每周一次

\* 对于年满 18 岁且在使用 HUMIRA 方案后病情控制良好的患者，继续使用推荐的小儿剂量。

### 2.5 斑块状银屑病或成人葡萄膜炎

斑块状银屑病 (Ps) 或葡萄膜炎 (UV) 成人患者的建议 HUMIRA 皮下注射剂量是初次给药 80 mg，随后从初次给药后一周开始，每次 40 mg，隔周一次。对于接受 HUMIRA 治疗中度至重度慢性 Ps 一年以上的情况，尚未通过临床对照研究进行评估。

### 2.6 化脓性汗腺炎

#### 成人

对于成人化脓性汗腺炎 (HS) 患者，HUMIRA 的建议皮下注射剂量为，初次给药 160 mg (给药方式为一天内或分两天连续注射)，两周后 (第 15 天) 减为 80 mg。两周后 (第 29 天) 开始，每次 40 mg，每周一次或每次 80 mg，隔周一次。

#### 青少年

对于 12 岁及以上体重至少 30 kg 的化脓性汗腺炎 (HS) 青少年患者，HUMIRA 的建议皮下注射剂量基于体重计算，如下表所示 [请参见“特定人群使用”(8.4) 和“临床药理学”(12.3)]：

青少年患者的体重 (12 岁及以上)	建议的剂量
30 kg (66 磅) 至 <60 kg (132 磅)	• 第 1 天: 80 mg • 第 8 天和后续给药: 每次 40 mg，隔周一次
60 kg (132 磅) 及以上	• 第 1 天: 160 mg (给药方式为一天内或分两天连续注射)； • 第 15 天: 80 mg • 第 29 天和后续给药: 每次 40 mg，每周一次或每次 80 mg，隔周一次。

### 2.7 监测以评估安全性

在开始使用 HUMIRA 之前以及在治疗期间定期评估患者的活动性结核风险因素，并进行针对潜伏性感染的检查 [参见“警告和注意事项”(5.1)]。

### 2.8 给药的一般考虑事项

HUMIRA 需在医生指导和监督下使用。如果医生认为合适且会对患者进行必要的医疗随访，在接受了适当的皮下注射技术培训后，患者可以使用 HUMIRA 注射笔或预装注射器自行注射 HUMIRA，或由护理者为其注射 HUMIRA。

注射前，可将 HUMIRA 从冰箱中取出放在室温下约 15 - 30 分钟，以使液体达到室温。在升温至室温期间不要取下针帽或盖子。在皮下注射前，应仔细检查 HUMIRA 注射笔、预装注射器或单剂机构用小瓶中的溶液，查看是否有微粒物和变色。如果发现微粒物质和变色，请勿使用该药品。HUMIRA 不含防腐剂，因此注射器中剩余的未用量应予以丢弃。注：对于乳胶过敏患者，指导他们不要触碰 HUMIRA 40 mg/0.8 mL 注射笔以及 40 mg/0.8 mL、20 mg/0.4 mL 和 10 mg/0.2 mL 预装注射器的针头盖，因为它可能含有天然橡胶胶乳 [具体信息见“供应规格/储存与处理”(16)]。

告知使用 HUMIRA 注射笔或预装注射器的患者，根据《使用说明》中提供的指导，注射注射器内全部溶液 [参见《使用说明》]。

注射应在大腿或腹部的不同部位进行。应轮换使用注射部位，切勿在皮肤有触痛、瘀青、发红或发硬的部位注射。

如果漏用一剂，请尽快给药。此后，按照原常规时间表恢复给药。

单剂机构用小瓶装 HUMIRA 仅供在机构环境中给药，如医院、医生诊室或诊所。在机构环境中，由医务人员使用无菌针头和注射器抽出剂量并即刻给药。每小瓶仅给药一个剂次。小瓶不含防腐剂，因此，丢弃未使用的部分。

### 3 药物剂型和规格

HUMIRA 是一种清澈无色的溶液，以下列规格供应：

- **注射笔 (HUMIRA 注射笔)**
  - 针剂：80 mg/0.8 mL 单剂注射笔。
  - 针剂：40 mg/0.8 mL 单剂注射笔。
  - 针剂：40 mg/0.4 mL 单剂注射笔。
- **预装注射器**
  - 针剂：80 mg/0.8 mL 单剂预装玻璃注射器。
  - 针剂：40 mg/0.8 mL 单剂预装玻璃注射器。
  - 针剂：40 mg/0.4 mL 单剂预装玻璃注射器。
  - 针剂：20 mg/0.4 mL 单剂预装玻璃注射器。
  - 针剂：20 mg/0.2 mL 单剂预装玻璃注射器。
  - 针剂：10 mg/0.2 mL 单剂预装玻璃注射器。
  - 针剂：10 mg/0.1 mL 单剂预装玻璃注射器。
- **单剂机构用小瓶**
  - 针剂：40 mg/0.8 mL 单剂玻璃瓶，仅供机构使用。

### 4 禁忌症

无。

### 5 警告和注意事项

#### 5.1 严重感染

接受 HUMIRA® (adalimumab) 治疗的患者出现累及各种器官系统和部位严重感染的风险增加，可能会导致住院治疗或死亡。已有报告，使用 TNF 阻滞剂时曾出现细菌、分枝杆菌、侵袭性真菌、病毒、寄生虫或其它机会性病原体（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、李氏杆菌病、肺孢子虫病和结核病）造成的机会性感染。患者通常表现为罹患弥散性而非局部性感染。

在类风湿性关节炎 (RA) 患者中联合使用 TNF 阻滞剂与阿巴西普或阿那白滞素与较高的严重感染风险相关；因此，在 RA 患者中，不推荐 HUMIRA 和这些生物制品联合使用 [参见“警告和注意事项” (5.7、5.11) 以及“药物相互作用” (7.2)]。

有活动性感染（包括局部感染）的患者不应开始 HUMIRA 治疗。65 岁及以上患者、伴有并发症患者和/或合并使用免疫抑制剂的患者（如皮质类固醇或甲氨蝶呤），可能具有更高的感染风险。在对以下患者启用此药物前，应考虑治疗的风险与利益：

- 慢性或复发性感染者；
- 曾接触结核病患者；
- 有机会性感染病史者；
- 曾在出现地方性结核病或地方性真菌病（如组织胞浆菌病、球孢子菌病或芽生菌病）的地区居住或旅行者；或者
- 罹患可能导致身体易于感染的潜在疾病者。

#### 结核病

在接受 HUMIRA 治疗的患者（包括之前曾针对潜伏性或活动性结核病接受治疗的患者）中，已经有结核再激活和新发结核感染病例的报告。报告包括肺和肺外（即弥散性）结核的病例。在启用 HUMIRA 之前以及在治疗期间定期评估患者的结核病风险因素并进行潜伏感染检测。

已经表明，在接受 TNF 阻滞剂治疗之前对潜伏性结核感染进行治疗，可降低 TNF 阻滞剂治疗期间的结核再激活的风险。在开始接受 HUMIRA 之前，评估是否需要先行治疗潜伏性结核，如果结核菌素皮肤试验出现  $\geq 5$  mm 或更大面积的硬化，则应视测试结果阳性，即便是之前接种过卡介苗 (BCG) 疫苗的患者，也采用相同的判断。

在开始接受 HUMIRA 治疗前应该对以下患者考虑抗结核治疗：有潜伏性或活动性结核既往病史但不能确定其是否接受过适当治疗者；潜伏性结核测试结果阴性但有结核感染的风险因素者。尽管有对结核病的预防性治疗，再激活结核病例已见于接受 HUMIRA 治疗的患者。建议咨询在治疗结核方面有专长的医生以帮助决定开始抗结核治疗是否适合于个别病人。

在对患者进行鉴别性诊断时，在 HUMIRA 治疗期间出现新感染的患者，尤其是以前或近期曾到结核病高发国家旅行过的患者，或者曾密切接触过活动性结核病人的患者，应高度考虑其是否患有结核。

#### 监测

应密切监测患者在 HUMIRA 治疗期间和之后的感染体征和症状，包括开始此疗法前潜伏性结核感染测试呈阴性的患者的结核发展状况。在使用 HUMIRA 治疗时，潜伏性结核感染测试结果也可能出现假阴性。

如果患者出现严重感染或脓毒症，应停用 HUMIRA。对于在 HUMIRA 治疗期间出现新感染的患者，应密切监测，并立即进行适用于免疫受损患者的全面诊断检查，还应启用适当的抗微生物治疗。

#### 侵袭性真菌感染

对于在地方性真菌病流行的地区居住或旅行的患者，如果他们出现严重的全身性疾病，则应在鉴别性诊断中考虑是否为侵袭性真菌感染。在有些患有活动性感染的患者中，组织胞浆菌病的抗原和抗体测试可能呈阴性。在进行诊断性检查的同时，应考虑进行适当的经验性抗真菌治疗，并应同时考虑严重真菌感染的风险和抗真菌治疗的风险。为了帮助治疗这些患者，应考虑咨询在诊断和治疗侵袭性真菌感染方面有专长的医生。

### 5.2 恶性肿瘤

在对已知恶性肿瘤（不包括已成功治疗的非黑色素瘤皮肤癌 [NMSC]）患者使用 TNF 阻滞剂（包括 HUMIRA）前，或者当考虑在患上恶性肿瘤的患者中继续使用 TNF 阻滞剂时，应考虑治疗的风险与利益。

#### 成人恶性肿瘤

一些 TNF 阻滞剂（包括 HUMIRA）的临床试验的对照部分显示，与接受对照治疗的成人患者比较，在接受 TNF 阻滞剂治疗的成人患者中观察到较多恶性肿瘤病例。在罹患类风湿性关节炎 (RA)、银屑病关节炎 (PsA)、强直性脊柱炎 (AS)、Crohn 病 (CD)、溃疡性结肠炎 (UC)、银屑病 (Ps)、化脓性汗腺炎 (HS) 和葡萄膜炎 (UV) 的成人患者中开展的 39 项全球 HUMIRA 临床试验的对照部分中，已经观察到恶性肿瘤（不包括非黑色素瘤 [基底细胞和鳞状细胞] 皮肤癌），在 7973 例 HUMIRA 治疗的患者中发病率 (95% 置信区间) 为 0.7 (0.48, 1.03) 每 100 患者-年，而 4848 例对照治疗的患者中，发病率为 0.7 (0.41, 1.17) 每 100 患者-年（中位治疗时间：HUMIRA 治疗和对照治疗的患者均为 4 个月）。在罹患 RA、PsA、AS、CD、UC、Ps、HS 和 UV 的成人患者中开展的 52 项全球 HUMIRA 对照和非对照临床试验中，最常见的恶性肿瘤（不包括淋巴瘤和非黑色素瘤皮肤癌 [NMSC]）是乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肺癌和黑色素瘤。研究的对照和非对照部分显示，在接受 HUMIRA 治疗的患者中观察到的恶性肿瘤的类型和发生率与 SEER 数据库（经年龄、性别和种族校正）显示的一般美国人群的预期类型和发生率相似。<sup>1</sup>

在罹患恶性肿瘤风险更高的成人患者（即有显著吸烟史的 COPD 患者和接受环磷酰胺治疗的韦格纳氏肉芽肿患者）中针对其它 TNF 阻滞剂进行的对照试验中，相较于对照组，在 TNF 阻滞剂组中发生恶性肿瘤的病例更多。

#### 非黑色素瘤皮肤癌

在罹患 RA、PsA、AS、CD、UC、Ps、HS 和 UV 的成人患者中开展的 39 项全球 HUMIRA 临床试验的对照部分中，NMSC 的发病率 (95% 置信区间) 在 HUMIRA 治疗的患者中为 0.8 (0.52, 1.09) 每 100 患者-年，在对照治疗的患者中为 0.2 (0.10, 0.59) 每 100 患者-年。检查所有患者，尤其是既往接受过长期免疫抑制疗法或在 HUMIRA 治疗之前或期间接受了针对 NMSC 的光化学疗法 (PUVA) 的银屑病患者。

#### 淋巴瘤和白血病

在成人患者中开展的所有 TNF 阻滞剂临床试验的对照部分显示，与接受对照治疗的患者比较，在接受 TNF 阻滞剂治疗的患者中观察到较多的淋巴瘤病例。在罹患 RA、PsA、AS、CD、UC、Ps、HS 和 UV 的成人患者中开展的 39 项全球 HUMIRA 临床试验的对照部分中，在 7973 例 HUMIRA 治疗的患者中发生 2 例淋巴瘤，而在 4848 例对照治疗的患者中发生 1 例。在罹患 RA、PsA、AS、CD、UC、Ps、HS 和 UV（中位病程约 0.7 年）的成人患者中开展的 52 项全球 HUMIRA 对照和非对照临床试验中，纳入了 24605 例患者，HUMIRA 暴露量超过 40215 患者-年，观察到的淋巴瘤发病率约为 0.11 每 100 患者-年。这比 SEER 数据库预期的一般美国人群的发病率高出约 3 倍（经年龄、性别和种族校正）。<sup>1</sup> 在 HUMIRA 临床试验中观察到的淋巴瘤发病率不能与在其他 TNF 阻滞剂临床试验中观察到的淋巴瘤发病率比较，而且不能预测在更广泛人群中发病率。RA 和其他慢性炎症性疾病患者，尤其是有高度活动性疾病和/或长期接受免疫抑制疗法者，即使不接受 TNF 阻滞剂，罹患淋巴瘤的风险也可能比一般人群高（可高出数倍）。已有急性和慢性白血病的上市后病例报告，其与 TNF 受体阻滞剂治疗类风湿性关节炎和其他适应症有关。即使在未接受 TNF 阻滞剂治疗的情况下，RA 患者患白血病的风险也可能比一般人群高（约 2 倍）。

#### 小儿患者和年轻成人中的恶性肿瘤

在接受过 TNF 阻滞剂（包括 HUMIRA）治疗的儿童、青少年以及年轻成人患者（开始治疗年龄  $\leq 18$  周岁）中，曾报道罹患恶性肿瘤的病例，其中有些恶性肿瘤是致命性的。在这些病例中，大约一半为淋巴瘤，包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。其它病例则为各种其它恶性肿瘤，包括通常与免疫抑制有关的罕见恶性肿瘤以及在儿童和青少年中不常见的恶性肿瘤。这些恶性肿瘤出现于中值为 30 个月的治疗期（范围为 1 至 84 个月）之后。大多数这类患者都同时接受了免疫抑制剂。这些病例都是在产品上市后报告的，且来自多种渠道，包括登记系统和药品上市后的自发报告。

在接受包括 HUMIRA 在内的 TNF 阻滞剂治疗的患者中，已有肝脾 T 细胞淋巴瘤 (HSTCL，一种罕见的 T 细胞淋巴瘤) 的上市后病例报告。这些病例的疾病发展极其迅猛，并已导致患者死亡。报告的 TNF 阻滞剂病例大部分发生在 Crohn 病或溃疡性结肠炎患者中，其中大部分为青少年和年轻的成人男性。在诊断时或之前，几乎所有这些患者都曾接受免疫抑制剂（咪唑硫嘌呤或 6-巯基嘌呤 [6-MP]）治疗，同时使用 TNF 阻滞剂。尚不确定 HSTCL 的发病是否与 TNF 阻滞剂的使用或 TNF 阻滞剂和这些其它免疫抑制剂联合使用存在关联。应慎重考虑咪唑硫嘌呤或 6-巯基嘌呤与 HUMIRA 联合使用的潜在风险。

### 5.3 过敏反应

已有使用 HUMIRA 后出现过敏反应及血管神经性水肿的报告。如果出现过敏反应或其它严重过敏反应，应立即停用 HUMIRA，并采取适当的治疗。在针对成人的 HUMIRA 临床试验中，已经观察到各种过敏反应（例如过敏性皮疹、类过敏反应、固定药物反应、非特异性药物反应、荨麻疹）。

## 5.4 乙型肝炎病毒再激活

对于乙型肝炎病毒 (HBV) 长期携带者, 接受包括 HUMIRA 在内的 TNF 阻滞剂可能会增加乙型肝炎病毒重新激活的风险。在有些情况下, 与 TNF 阻滞剂治疗相关的 HBV 重新激活是致命性的。在这类报告中, 大多数患者均联合使用了可抑制免疫系统的其它药物, 这些药物也可能与 HBV 重新激活有关。在开始 TNF 阻滞剂治疗之前, 应评估有 HBV 感染风险的患者, 看其是否有既往 HBV 感染证据。在为已确诊为 HBV 携带者的患者开 TNF 阻滞剂处方时, 医生应小心。对于为了防止 HBV 重新激活而对携带 HBV 的患者联合使用抗病毒治疗与 TNF 阻滞剂治疗的做法, 尚无足够的证据证明其安全性或疗效。对于携带 HBV 且需要接受 TNF 阻滞剂治疗的患者, 在治疗全程和治疗结束后的数月内都应进行密切监测, 看其是否出现活动性 HBV 感染的临床或实验室体征。对于出现 HBV 重新激活的患者, 应停止使用 HUMIRA, 并启用配备适当支持性治疗的有效抗病毒疗法。对于在 HBV 重新激活得到控制后恢复 TNF 阻滞剂治疗, 其安全性目前尚未知。因此, 医生在决定这种情况下是否恢复 HUMIRA 治疗时应小心, 并密切监测患者。

## 5.5 神经系统反应

根据罕见病例报告, 使用 TNF 阻滞剂 (包括 HUMIRA) 后, 曾出现新发中枢神经系统脱髓鞘病 (包括多发性硬化症 [MS] 和视神经炎) 及外周脱髓鞘病 (包括格林-巴利综合征) 临床症状和/或影像学证据或恶化。对于先前存在或有新发中枢或外周神经系统脱髓鞘病的患者, 请谨慎考虑使用 HUMIRA; 如果出现任何脱髓鞘病, 应该考虑停用 HUMIRA。已知中间葡萄膜炎和中枢脱髓鞘病有关联。

## 5.6 血液系统反应

已有与使用 TNF 阻滞剂相关的全血细胞减少症 (包括再生障碍性贫血) 的罕见报告。也有使用 HUMIRA 时出现血液系统不良反应的偶发报告, 这些不良反应包括有医学意义的血细胞减少 (例如血小板减少、白细胞减少症)。这些报告与 HUMIRA 之间的因果关系尚不明确。任何患者一旦在使用 HUMIRA 期间出现表明可能存在恶血质或血液感染的体征和症状 (如持续发热、瘀青、流血、皮肤苍白), 应建议其立即就医。如果确认患者有显著的血液学异常, 应考虑中止 HUMIRA 治疗。

## 5.7 与阿那白滞素联合使用时感染风险增加

在类风湿性关节炎患者中, 与单独使用 TNF 阻滞剂相比较, 联合使用阿那白滞素 (一种白介素-1 拮抗剂) 和另外一种 TNF 阻滞剂与较大比例的严重感染和嗜中性粒细胞减少症相关联, 并无额外的益处。因此, 不建议联合使用 HUMIRA 和阿那白滞素 [参见“药物相互作用”(7.2)]。

## 5.8 心力衰竭

曾有与使用 TNF 阻滞剂相关的充血性心力衰竭 (CHF) 加重和新发 CHF 病例的报告。也曾观察到与使用 HUMIRA 相关的 CHF 加重病例。目前尚未针对 CHF 患者使用 HUMIRA 的情况进行正式研究; 不过, 在针对另一种 TNF 阻滞剂的临床试验中, 观察到了更高比率的严重的 CHF 相关不良反应。在心力衰竭患者中使用 HUMIRA 时应小心, 并应密切监测。

## 5.9 自身免疫

HUMIRA 治疗可能会导致形成自身抗体, 而且在罕见情况下, 会导致出现狼疮样综合征。如果患者在 HUMIRA 治疗后出现表示可能存在狼疮样综合征的症状, 应停止使用 HUMIRA [参见“不良反应”(6.1)]。

## 5.10 免疫接种

在针对类风湿性关节炎患者的安慰剂对照临床试验中, 在同时给予 HUMIRA 以及肺炎球菌多价疫苗和流感疫苗的情况下, 未发现 HUMIRA 治疗组和安慰剂治疗组在抗肺炎球菌抗体反应方面有任何不同。在 HUMIRA 治疗组和安慰剂治疗组中, 抗流感抗体达到保护水平的患者比率相似; 但接受 HUMIRA 治疗患者的总流感抗原效价略低。这一现象的临床意义尚不清楚。接受 HUMIRA 治疗的患者可以同时接受活疫苗之外的其它疫苗。目前尚无接受 HUMIRA 治疗的患者发生活疫苗继发性传播感染的数据。

建议小儿患者在启用 HUMIRA 治疗前, 如果有可能, 先根据现行的免疫标准接受所有应接种的免疫接种。接受 HUMIRA 治疗的患者可以同时接受活疫苗之外的其它疫苗。

对于曾在子宫内暴露于 HUMIRA 的婴儿, 使用活疫苗或减毒活疫苗的安全性尚不清楚。在接种活疫苗或减毒活疫苗之前, 应该考虑风险和益处 [参见“特定人群使用”(8.1、8.4)]。

## 5.11 与阿巴西普联合使用时感染风险增加

在对照试验中, TNF 阻滞剂和阿巴西普联合使用与单独使用 TNF 阻滞剂相比有较高比例的严重感染; 联合治疗与单独使用一种 TNF 阻滞剂相比, 在治疗类风湿性关节炎时并未显示出改善临床益处。因此, 不建议将 TNF 阻滞剂 (包括 HUMIRA) 与阿巴西普联合使用 [参见“药物相互作用”(7.2)]。

## 6 不良反应

在药品的标签处说明了以下具有临床意义的不良反应:

- 严重感染 [参见“警告和注意事项”(5.1)]
- 恶性肿瘤 [参见“警告和注意事项”(5.2)]
- 过敏反应 [参见“警告和注意事项”(5.3)]
- 乙型肝炎病毒再激活 [参见“警告和注意事项”(5.4)]
- 神经系统反应 [参见“警告和注意事项”(5.5)]
- 血液系统反应 [参见“警告和注意事项”(5.6)]
- 心力衰竭 [参见“警告和注意事项”(5.8)]
- 自身免疫 [参见“警告和注意事项”(5.9)]

### 6.1 临床试验经验

因为临床试验是在差异很大的条件下进行的, 所以在针对一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能直接与在针对另一种药物的临床试验中观察到的相应比率进行对比, 并且不能反映在实践中观察到的不良反应率。

与 HUMIRA 相关的最常见不良反应是注射部位反应。在安慰剂对照试验中, 在接受 HUMIRA 的患者中 20% 出现注射部位反应 (红斑和/或瘙痒、出血、疼痛或肿胀), 而在接受安慰剂的患者中为 14%。大多数注射部位反应都被描述为轻度, 一般不需要停药。

在 RA 患者中进行的试验研究 (研究编号为 RA-I、RA-II、RA-III 和 RA-IV) 的双盲安慰剂对照部分中, HUMIRA 组和安慰剂组中由于不良反应而中断治疗的 RA 患者比率分别 7% 和 4%。在这些针对 RA 的研究中, 造成停用 HUMIRA 的最常见不良反应有临床突然反应 (0.7%)、皮疹 (0.3%) 和肺炎 (0.3%)。

#### 感染

在罹患 RA、PsA、AS、CD、UC、Ps、HS 和 UV 的成人患者中开展的 39 项全球 HUMIRA 临床试验的对照部分中, 7973 例 HUMIRA 治疗的患者中严重感染的发病率为 4.3 每 100 患者-年, 而 4848 例对照治疗的患者中发病率为 2.9 每 100 患者-年。观察到的严重感染包括肺炎、脓毒性关节炎、假体和手术后感染、丹毒、蜂窝组织炎、憩室炎和肾盂肾炎 [参见“警告和注意事项”(5.1)]。

#### 结核和机会性感染

在包括了 24605 例 HUMIRA 治疗的 RA、PsA、AS、CD、UC、Ps、HS 和 UV 患者的 52 项全球对照和非对照临床试验中, 报告的活动性结核的发病率为 0.20 每 100 患者-年, 阳性 PPD 转化率为 0.09 每 100 患者-年。在 10113 例接受 HUMIRA 治疗的美国和加拿大患者亚组中, 报告的活动性结核的发病率为 0.05 每 100 患者-年, 阳性 PPD 转化率为 0.07 每 100 患者-年。这些试验包括粟粒状、淋巴、腹膜和肺结核的报告。大多数结核病例发生于治疗开始后前 8 个月内, 可能反映了潜伏性疾病复发。在这些全球临床试验中, 报告的严重机会性感染的总发病率为 0.05 每 100 患者-年。一些严重机会性感染和结核病例已经死亡 [参见“警告和注意事项”(5.1)]。

#### 自身抗体

在类风湿性关节炎的对照试验中, 在 12% 的 HUMIRA 治疗患者和 7% 的安慰剂治疗患者中, 基线为阴性的 ANA 效价在第 24 周出现阳性效价。在 3046 例接受 HUMIRA 治疗的患者中, 有 2 例出现提示新发狼疮样综合征的临床体征。停止治疗后患者状况得到改善。没有患者出现狼疮性肾炎或中枢神经系统症状。尚不明确长期接受 HUMIRA 治疗对自身免疫疾病发展的影响。

#### 肝酶升高

在接受 TNF 阻滞剂的患者中, 已报告有严重肝脏反应, 包括急性肝功能衰竭。在针对 RA、PsA 和 AS 患者的 HUMIRA 对照 III 期试验中 (每隔一周进行 40 mg 皮下注射), 对照期持续范围为 4 到 104 周, 在 3.5% 的 HUMIRA 治疗患者和 1.5% 的对照治疗患者中 ALT 升高  $\geq 3 \times$  ULN。由于较多患者在参加这些试验时在服用造成肝酶升高的药物 (如 NSAID、甲氨蝶呤 [MTX] 等), 所以 HUMIRA 与肝酶升高之间的关系并不清楚。在针对 4 至 17 岁多关节型幼年特发性关节炎患者的 HUMIRA 对照 III 期试验中, 在 4.4% 的 HUMIRA 治疗患者和 1.5% 的对照治疗患者中 ALT 升高  $\geq 3 \times$  ULN (ALT 比 AST 更常见); 与单用 HUMIRA 治疗的患者相比, 在使用 HUMIRA 和甲氨蝶呤联合治疗的患者中, 肝酶检测水平升高更为常见。通常, 这些升高不会导致停止 HUMIRA 治疗。在针对 2 岁至 <4 岁多关节型幼年特发性关节炎患者的 HUMIRA 开放标签研究中, 没有出现 ALT 升高  $\geq 3 \times$  ULN。

在成人 CD 患者中开展的 HUMIRA III 期对照试验中 (第 1 天和第 15 天初始剂量分别为 160 mg 和 80 mg, 或 80 mg 和 40 mg; 随后每次 40 mg, 隔周一次), 对照期从 4 周至 52 周不等, 0.9% 的 HUMIRA 治疗患者和 0.9% 的对照剂治疗患者出现 ALT 升高  $\geq 3 \times$  ULN。在小儿 Crohn 病患者中开展的 HUMIRA III 期临床试验中评估了在长达 52 周的基于体重的诱导治疗后, 两种基于体重的维持给药方案的疗效和安全性, 2.6% (5/192) 的患者出现 ALT 升高  $\geq 3 \times$  ULN, 其中 4 例在基线时同时接受免疫抑制剂。无一例患者因 ALT 异常而停药。在 UC 患者中开展的 HUMIRA III 期对照试验中 (第 1 天和第 15 天初始剂量分别为 160 mg 和 80 mg, 随后每次 40 mg, 隔周一次), 对照期从 1 周至 52 周不等, 1.5% 的 HUMIRA 治疗患者和 1.0% 的对照剂治疗患者出现 ALT 升高  $\geq 3 \times$  ULN。在小儿溃疡性结肠炎患者 (N=93) 中开展的 HUMIRA III 期对照试验中, 评估了维持剂量 0.6 mg/kg (最高 40 mg), 隔周一次 (N=31) 和维持剂量 0.6 mg/kg (最高 40 mg), 每周一次 (N=32) 的疗效和安全性, 在第 0 周和第 1 周给药 2.4 mg/kg (最高 160 mg) 以及第 2 周给药 1.2 mg/kg (最高 80 mg) 的基于体重的诱导剂量 (N=63), 或在第 0 周给药

2.4 mg/kg (最高 160 mg)，在第 1 周给予安慰剂，在第 2 周给药 1.2 mg/kg (最多 80 mg) 的诱导剂量 (N=30) 后，1.1% (1/93) 的患者出现 ALT 升高  $\geq 3 \times$  ULN。在 Ps 患者中开展的 HUMIRA III 期对照试验中 (初始剂量 80 mg，随后每次 40 mg，隔周一次)，对照期从 12 周至 24 周不等，1.8% 的 HUMIRA 治疗患者和 1.8% 的对照治疗患者出现 ALT 升高  $\geq 3 \times$  ULN。在 HS 受试者中开展的 HUMIRA 对照试验中 (初始剂量第 0 周 160 mg，第 2 周 80 mg，随后从第 4 周开始，每周 40 mg)，对照期从 12 周至 16 周不等，0.3% 的 HUMIRA 治疗受试者和 0.6% 的对照治疗受试者出现 ALT 升高  $\geq 3 \times$  ULN。在葡萄膜炎成人患者中开展的 HUMIRA 对照试验中 (初始剂量第 0 周 80 mg，随后从第 1 周开始，每次 40 mg，隔周一次)，HUMIRA 治疗和对照治疗的患者的暴露量分别为 165.4 患者年和 119.8 患者年。2.4% 的 HUMIRA 治疗患者和 2.4% 的对照治疗患者出现 ALT 升高  $\geq 3 \times$  ULN。

#### 其它不良反应

#### 类风湿性关节炎临床研究

下面描述的数据反映了 2468 例患者的 HUMIRA® (adalimumab) 使用情况，其中有 2073 例用药达 6 个月，1497 例用药超过一年，1380 例在充分且对照良好研究中 (RA-I、RA-II、RA-III 和 RA-IV 研究) 用药。针对 HUMIRA 的研究主要为安慰剂对照试验和最长达 36 个月的长期随访研究。患者平均年龄 54 岁，77% 是女性，91% 是白种人，且患有中度至重度活动性类风湿性关节炎。大多数患者接受 40 mg HUMIRA，隔周一次。[参见“临床研究”(14.1)]。

根据表 1 总结，与使用安慰剂的患者相比，在每隔一周接受一次 40 mg HUMIRA 治疗的患者中，报告反应率至少 5%，高于安慰剂组。在 RA-III 研究中，在第二年开放性扩展研究期间，不良反应的类型和频率与在第一年双盲部分中所观察到的类型和频率相似。

**表 1. 在汇总 RA 研究的安慰剂对照阶段有  $\geq 5\%$  的使用 HUMIRA 治疗的患者报告的不良反应 (RA-I、RA-II、RA-III 和 RA-IV 研究)**

	HUMIRA 40 mg 皮下注射 隔周一次 (N=705)	安慰剂 (N=690)
不良反应 (首选术语)		
<b>呼吸系统</b>		
上呼吸道感染	17%	13%
鼻窦炎	11%	9%
流感综合征	7%	6%
<b>胃肠道反应</b>		
恶心	9%	8%
腹痛	7%	4%
<b>实验室检查*</b>		
实验室检查异常	8%	7%
高胆固醇血症	6%	4%
高脂血症	7%	5%
血尿	5%	4%
碱性磷酸酶增加	5%	3%
<b>其它</b>		
头痛	12%	8%
皮疹	12%	6%
意外损伤	10%	8%
注射部位各种反应**	8%	1%
背痛	6%	4%
尿路感染	8%	5%
高血压	5%	3%

\* 在欧洲的试验中，实验室检查异常被报告为不良反应  
\*\* 不包括注射部位红斑、发痒、出血、疼痛或肿胀

#### 在类风湿性关节炎的临床研究中较少见的不良反应

在 RA 研究中接受 HUMIRA 治疗的患者中，未在“警告和注意事项”或“不良反应”部分中列出且发生率低于 5% 的其它不常见严重不良反应包括：

全身性：肢体痛、骨盆痛、手术、胸部痛

心血管系统：心律失常、心房颤动、胸痛、冠状动脉疾病、心脏骤停、高血压脑病、心肌梗死、心悸、心包积液、心包炎、昏厥、心动过速

消化系统：胆囊炎、胆石症、食道炎、胃肠炎、胃肠道出血、肝坏死、呕吐

内分泌系统：甲状旁腺疾病

血液和淋巴系统：粒细胞缺乏症、红细胞增多症

代谢和营养失调：脱水、愈合异常、酮症、副蛋白血症、外周性水肿

肌肉骨骼系统：关节炎、骨疾病、骨折 (非自发)、骨坏死、关节紊乱症、肌肉痉挛、肌无力、化脓性关节炎、滑膜炎、肌腱疾病

肿瘤：腺瘤

神经系统：意识混乱、感觉异常、硬膜下血肿、震颤

呼吸系统：哮喘、支气管痉挛、呼吸困难、肺功能降低、胸腔积液

特殊感官：白内障

血栓症：腿部血栓

泌尿生殖系统：膀胱炎、肾结石、月经紊乱

#### 幼年特发性关节炎临床研究

一般来说，多关节型幼年特发性关节炎 (JIA) 试验 (研究 JIA-I 和 JIA-II) [参见“临床研究”(14.2)] 中，接受 HUMIRA 治疗的患者的不良反应的频率和类型与在成人患者中观察到的类似 [参见“警告和注意事项”(5)、“不良反应”(6)]。以下段落讨论了这方面的重要发现及与成人患者的差异。

在研究 JIA-I 中，对 171 例年龄 4 到 17 岁多关节型幼年特发性关节炎患者的 HUMIRA 使用情况进行了研究。研究中报告的严重不良反应包括中性粒细胞减少症、链球菌性咽炎、氨基转移酶升高、带状疱疹、肌炎、子宫出血和阑尾炎。在 HUMIRA 开始治疗后大约 2 年内，在 4% 的患者中观察到严重感染，这些严重感染包括单纯疱疹、肺炎、尿路感染、咽炎和带状疱疹。

在研究 JIA-I 中，在接受 HUMIRA 并用或不用甲氨蝶呤的患者中，在治疗的最初 16 周内，共有 45% 的人出现感染。在接受 HUMIRA 治疗的患者中，已报告的感染类型基本类似于那些未接受 TNF 抑制剂的多关节型幼年特发性关节炎患者中常见的类型。开始治疗后，在接受 HUMIRA 治疗的该患者群体中，最常见的不良反应是注射部位疼痛和注射部位反应 (发生率分别为 19% 和 16%)。在接受 HUMIRA 的患者中较少报告的不良事件是环状肉芽肿，该事件没有导致停止 HUMIRA 治疗。

在研究 JIA-I 中治疗的最初 48 周内，在大约 6% 的患者中发现不严重的过敏反应，包括主要出现在局部的过敏性 (超敏) 反应和过敏性皮炎。

在研究 JIA-I 中，10% 接受 HUMIRA 治疗的患者在基线时抗双链 DNA 抗体呈阴性，治疗 48 周后呈阳性。在临床试验中，没有患者出现自身免疫的临床体征。

在研究 JIA-I 中，大约 15% 接受 HUMIRA 治疗的患者出现肌酸磷酸激酶 (CPK) 轻度至中度升高。数例患者甚至超过正常上限值的 5 倍。所有患者的 CPK 含量后来都降低或恢复至正常。大多数患者能够继续使用 HUMIRA 而未停药。

在研究 JIA-II 中，对 32 例年龄 2 到 <4 岁或 4 岁及以上且体重 <15 kg 的多关节型幼年特发性关节炎患者的 HUMIRA 使用情况进行了研究。该患者群体的安全性情况与在 4 至 17 岁多关节型幼年特发性关节炎患者中观察到的安全性情况相似。

在研究 JIA-II 中，78% 的患者在接受 HUMIRA 期间出现感染。包括鼻咽炎、支气管炎、上呼吸道感染、中耳炎，并且大多数感染的严重程度为轻度至中度。在研究中接受 HUMIRA 的患者中，9% 的人出现严重感染，包括龋齿、轮状病毒肠胃炎和水痘。

在研究 JIA-II 中，6% 的患者出现不严重的过敏反应，包括间歇性荨麻疹和皮疹，严重程度均为轻度。

#### 银屑病关节炎和强直性脊柱炎临床研究

已通过 395 例银屑病关节炎 (PsA) 患者中进行的两项安慰剂对照试验和一项开放标签研究以及在 393 例强直性脊柱炎 (AS) 患者中进行的两项安慰剂对照研究，对 HUMIRA 进行了研究 [参见“临床研究”(14.3、14.4)]。接受隔周一次每次 40 mg HUMIRA 治疗的 PsA 和 AS 患者的安全性情况，与在 HUMIRA RA-I 至 IV 研究中的 RA 患者中观察到的安全性情况相似。

#### Crohn 病临床研究

成人：在四项安慰剂对照研究和两项开放性扩展研究 [参见“临床研究”(14.5)] 中，接受 HUMIRA 治疗的 1478 例 Crohn 病成人患者的安全性情况与在 RA 患者中观察到的安全性情况相似。

6 岁至 17 岁小儿患者：在一项双盲研究 (研究 PCD-I) 和一项开放性扩展研究 [参见“临床研究”(14.6)] 中，接受 HUMIRA 治疗的 192 例小儿患者的安全性情况与在 Crohn 病成人患者中观察到的安全性情况相似。

在研究 PCD-I 的为期 4 周的开放性诱导期，在接受 HUMIRA 治疗的小儿患者中，最常见的不良反应是注射部位疼痛和注射部位反应 (发生率分别为 6% 和 5%)。

在研究 PCD-I 中，共有 67% 的儿童在接受 HUMIRA 期间出现感染。包括上呼吸道感染和鼻咽炎。

在研究 PCD-I 中，共有 5% 的儿童在接受 HUMIRA 期间出现严重感染。包括病毒感染、与器械有关的脓毒症 (导管)、肠胃炎、H1N1 流感和播散性组织胞浆菌病。

在研究 PCD-I 中，5% 的儿童出现过敏反应，均不严重且主要为局部反应。

#### 溃疡性结肠炎临床研究

成人：在两项安慰剂对照研究和一项开放性扩展研究 [参见“临床研究”(14.7)] 中，接受 HUMIRA 治疗的 1010 例溃疡性结肠炎 (UC) 成人患者的安全性情况与在 RA 患者中观察到的安全性情况相似。

5 岁至 17 岁小儿患者：在一项双盲研究和一项开放性扩展研究 [参见“临床研究”(14.8)] 中，接受 HUMIRA 治疗的 93 例溃疡性结肠炎小儿患者的安全性情况与在溃疡性结肠炎成人患者中观察到的安全性情况相似。

## 斑块状银屑病临床研究

已通过安慰剂对照和开放性扩展研究在 1696 例斑块状银屑病 (Ps) 受试者中对 HUMIRA 进行了研究 [参见“临床研究”(14.9)]。除以下例外情况, Ps 受试者接受 HUMIRA 治疗时的安全性类似于 RA 受试者。在 Ps 受试者中进行的临床试验安慰剂对照部分中, 接受 HUMIRA 治疗的受试者与对照受试者相比关节痛的发生率更高 (3% 与 1%)。

## 化脓性汗腺炎的临床研究

已通过三项安慰剂对照和一项开放性扩展研究在 727 例化脓性汗腺炎 (HS) 受试者中对 HUMIRA 进行了研究 [参见“临床研究”(14.10)]。HS 受试者接受每周一次 HUMIRA 治疗时的安全性与已知 HUMIRA 的安全性一致。

在两项研究的主要疗效终点之后停止 HUMIRA 治疗的 100 例受试者中, 22 例 (22%) 记录有 HS 发作 (定义为脓肿和炎症结节数量自基线增加  $\geq 25\%$  且至少有 2 个其他病变)。

## 葡萄膜炎临床研究

已通过安慰剂对照和开放性扩展研究在 464 例葡萄膜炎 (UV) 成人患者和 90 例葡萄膜炎 (研究 PUV-1) 小儿患者中对 HUMIRA 进行了研究 [参见“临床研究”(14.11、14.12)]。UV 患者接受 HUMIRA 治疗后, 其安全性与在 RA 患者中观察到的安全性相似。

## 6.2 免疫原性

所有的治疗性蛋白质均存在潜在的免疫原性。抗体形成的检测高度依赖于检测的敏感性和特异性。此外, 检测中观察到的抗体 (包括中和抗体) 发生率可能会受到多种因素的影响, 包括检测方法、样品处理、样品采集时间、伴随药物和基础疾病。由于这些原因, 如果比较下述研究和其他研究或其他 adalimumab 药品的抗体发生率, 则可能会出现误导性结果。

有两种检测方法已用于测量抗 adalimumab 抗体。使用 ELISA 法, adalimumab 抗体仅在血清 adalimumab 浓度  $< 2$  mcg/mL 时可检测到。ECL 检测法在检测抗 adalimumab 抗体滴度时不受血清样品中 adalimumab 浓度的影响。接受 HUMIRA 治疗的患者的抗 adalimumab 抗体 (AAA) 发生率见表 2。

表 2. 通过 ELISA 和 ECL 分析确定接受 HUMIRA 治疗的患者的抗 adalimumab 抗体的产生情况

适应症	研究持续时间	ELISA 法检测抗 adalimumab 抗体发生率 (n/N)		ECL 分析检测抗 adalimumab 抗体发生率 (n/N)
		在所有接受 adalimumab 治疗的受试者中	在血清 adalimumab 浓度 $< 2$ mcg/mL 的患者中	
类风湿性关节炎 <sup>a</sup>	6 至 12 个月	5% (58/1062)	NR	NA
幼年特发性关节炎 (JIA)	4 - 17 岁 <sup>b</sup>	48 周	16% (27/171)	NR
	2 - 4 岁或 $\geq 4$ 岁且体重 $< 15$ kg	24 周	7% (1/15) <sup>c</sup>	NR
银屑病关节炎 <sup>d</sup>	48 周 <sup>e</sup>	13% (24/178)	NR	NA
强直性脊柱炎	24 周	9% (16/185)	NR	NA
成人 Crohn 病	56 周	3% (7/269)	8% (7/86)	NA
小儿 Crohn 病	52 周	3% (6/182)	10% (6/58)	NA
成人溃疡性结肠炎	52 周	5% (19/360)	21% (19/92)	NA
小儿溃疡性结肠炎	52 周	3% (3/100)	13% (3/23)	33% (33/100) <sup>i</sup>
斑块状银屑病 <sup>f</sup>	最长 52 周 <sup>g</sup>	8% (77/920)	21% (77/372)	NA
化脓性汗腺炎	36 周	7% (30/461)	28% (58/207) <sup>h</sup>	61% (272/445) <sup>j</sup>
非感染性葡萄膜炎	52 周	5% (12/249)	21% (12/57)	40% (99/249) <sup>k</sup>

n: 产生抗 adalimumab 抗体患者例数; NR: 未报告; NA: 不适用 (未进行)

<sup>a</sup> 在接受 HUMIRA 与甲氨蝶呤 (MTX) 联合治疗的患者中, 抗 adalimumab 抗体的发生率是 1%, 与之相比, 在接受 HUMIRA 单一疗法的患者中, 此发生率是 12%

<sup>b</sup> 在接受 HUMIRA 与 MTX 联合治疗的患者中, 抗 adalimumab 抗体的发生率是 6%, 与之相比, 在接受 HUMIRA 单一疗法的患者中, 此发生率是 26%

<sup>c</sup> 该患者接受 HUMIRA 与 MTX 联合治疗

<sup>d</sup> 在接受 HUMIRA 与 MTX 联合治疗的患者中, 此抗体发生率是 7%, 与之相比, 在 RA 患者中, 此发生率是 1%

<sup>e</sup> 受试者在完成之前 2 项为期 24 周或 12 周的治疗研究后入组。

<sup>f</sup> 在接受 HUMIRA 单一疗法并随后退出治疗的斑块状银屑病患者中, 再治疗后 adalimumab 抗体的比率类似于退出前观察到的比率

<sup>g</sup> 一项为期 12 周的 II 期研究和一项为期 52 周的 III 期研究

<sup>h</sup> 在 2 项 III 期研究中, 停止 HUMIRA 治疗长达 24 周的受试者和血清 adalimumab 水平随后下降至  $< 2$  mcg/mL 的受试者 (约占总研究受试者的 22%) 中

<sup>i</sup> 出现抗体与安全性之间无明显相关性。由于根据抗 adalimumab 抗体滴度进行分层的每个治疗组的受试者例数有限, 因此未评估出现抗体与疗效结果之

间的相关性。

<sup>j</sup> 出现抗体与安全性之间无明显相关性。

<sup>k</sup> 没有观察到出现抗体与安全性或疗效结果有任何相关性。

类风湿性关节炎和银屑病关节炎: 在 RA-I、RA-II 和 RA-III 研究的 6 到 12 个月期间, 在多个时间点使用 ELISA 法对患者进行了 adalimumab 抗体测试。未观察到出现抗体与不良反应之间的明显关联。使用单一疗法时, 与接受每周一次给药方式的患者相比, 接受隔周一次给药方式的患者中出现抗体的频率可能更高。在接受建议的隔周一次、每次 40 mg 单一疗法的患者中, 抗体呈阳性的患者中出现 ACR 20 反应的比率低于抗体呈阴性的患者。HUMIRA 的长期免疫原性未知。

## 6.3 上市后经验

以下为 HUMIRA 在获得批准在上市后使用过程中发现的不良反应。因为这些反应是自愿报告的, 所涉及的人群规模不确定, 所以不可能始终可靠地估计这些反应的频率或确定与使用 HUMIRA 之间的因果关系。

胃肠道疾病: 憩室炎、大肠穿孔, 包括穿孔伴憩室炎和阑尾穿孔伴阑尾炎、胰腺炎

全身性疾病及给药部位反应: 发热

肝胆疾病: 肝功能衰竭、肝炎

免疫系统疾病: 结节病

良性、恶性和未定性肿瘤 (包括囊肿和息肉): Merkel 细胞癌 (皮肤神经内分泌瘤)

神经系统疾病: 脱髓鞘疾病 (如视神经炎、吉兰-巴雷综合征)、脑血管意外

呼吸系统疾病: 间质性肺病, 包括肺纤维化、肺栓塞

皮肤反应: 史蒂文斯-约翰逊综合征、皮肤血管炎、多形红斑、银屑病新发或加重 (包括脓疱型和掌跖型在内的所有子类型)、脱发、苔藓样皮肤反应

血管性疾病: 全身性血管炎、深静脉血栓

## 7 药物相互作用

### 7.1 甲氨蝶呤

已在联合使用甲氨蝶呤 (MTX) 的类风湿性关节炎 (RA) 患者中对 HUMIRA 进行了研究。尽管 MTX 降低了 adalimumab 表观清除率, 但数据并未提示有必要调整 HUMIRA 或 MTX [参见“临床药理学”(12.3)]。

### 7.2 生物制品

在 RA 患者中开展的临床研究中, 观察到 TNF 阻滞剂与阿那白滞素或阿巴西普合用时出现严重感染的风险增加, 而且无额外的益处。因此, 不建议 RA 患者同时接受 HUMIRA 与阿那白滞素或阿巴西普 [参见“警告和注意事项”(5.7、5.11)]。还在接受利妥昔单抗治疗后接受 TNF 受体阻滞剂的 RA 患者中观察到较高的严重感染率。有关同时使用 HUMIRA 和其他生物产品治疗 RA、PsA、AS、CD、UC、Ps、HS 或 UV 的信息尚不充分。基于可能增加感染的风险和其他潜在的药理相互作用, 不建议将 HUMIRA 与其他生物性 DMARD (如阿那白滞素和阿巴西普) 或其他 TNF 阻滞剂合并使用。

### 7.3 活疫苗

避免将活疫苗与 HUMIRA 同时使用 [参见“警告和注意事项”(5.10)]。

### 7.4 细胞色素酶 P450 底物

在慢性炎症过程中, 细胞因子浓度升高 (例如 TNF $\alpha$ 、IL-6) 可能会抑制 CYP450 酶的形成。可以拮抗细胞因子活性的分子 (如 adalimumab) 可能会影响 CYP450 酶的形成。对于正在接受治疗指数狭窄的 CYP450 酶底物治疗的患者, 在开始或停止 HUMIRA 治疗时, 建议监测药物疗效 (如华法林) 或药物浓度 (例如, 环孢素或茶碱), 以根据需要对药物剂量进行个体化调整。

## 8 特定人群使用

### 8.1 孕期

#### 风险概要

现有研究无法可靠地确定怀孕期间使用 adalimumab 与重大先天性缺陷之间存在关联。可从胎儿信息专家组织 (OTIS)/MotherToBaby HUMIRA 妊娠登记处获得患有类风湿性关节炎 (RA) 或 Crohn 病 (CD) 的孕妇的临床数据。登记处结果显示, 对于 RA 或 CD 孕妇, 如在第一孕期使用 adalimumab, 重大出生缺陷率为 10%, 而在疾病匹配对照组中, 重大出生缺陷率为 7.5%。鉴于重大出生缺陷缺乏一致模式, 这一点令人放心, 暴露组之间的差异可能影响出生缺陷的发生率 (参见“数据”)。

Adalimumab 在第三孕期通过胎盘主动转运, 可能会影响在子宫内暴露于药物的婴儿的免疫反应 (参见“临床考虑”)。在一项食蟹猴胚胎-胎仔围产期发育研究中, 在器官形成期及之后妊娠期通过静脉给药 adalimumab 后 (剂量暴露量高达人体最大推荐剂量 [MRHD, 40 mg 皮下给药, 不联合甲氨蝶呤] 的 373 倍), 没有观察到胎仔受伤或畸形 (参见“数据”)。

不了解适用人群中重大出生缺陷和流产的预计背景风险。任何妊娠都有出现出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在一般美国人群中, 在临床认定的妊娠中, 重大出生缺陷和流产的预计背景风险分别为 2-4% 和 15-20%。

## 临床考虑

### 疾病相关的母体和胚胎/胎儿风险

已公布的数据表明，对于 RA 或炎症性肠病 (IBD) 女性患者，不良妊娠结局的风险与疾病活动增加有关。不良妊娠结局包括早产（孕周不到 37 周）、低出生体重（低于 2500 克）以及出生时小于胎龄。

### 胎儿/新生儿不良反应

随着妊娠的进展，单克隆抗体通过胎盘转运增加，在第三孕期转移量最大（参见“数据”）。对于曾在子宫内暴露于 HUMIRA 的婴儿，接种活疫苗或减毒活疫苗之前，应当考虑风险和益处 [参见“特定人群使用”(8.4)]。

### 数据

#### 人类数据

2004 年至 2016 年，OTIS/MotherToBaby 在美国和加拿大进行的一项前瞻性队列妊娠暴露登记研究比较了在第一孕期接受 adalimumab 治疗的 221 例女性（69 例 RA，152 例 CD）与未接受 adalimumab 治疗的 106 例女性（74 例 RA，32 例 CD）之间活产婴儿的重大出生缺陷风险。

Adalimumab 治疗组和未治疗组中活产婴儿的重大出生缺陷比例分别为 10%（8.7% RA，10.5% CD）和 7.5%（6.8% RA，9.4% CD）。鉴于重大出生缺陷缺乏一致模式，这一点令人放心，暴露组之间的差异可能影响出生缺陷的发生率。由于登记研究的方法学限制，包括样本量偏小、研究的自愿性质和非随机化设计，这项研究无法可靠地确定 adalimumab 与重大先天性缺陷之间是否存在关联。

一项在 10 例接受 HUMIRA 治疗的炎症性肠病孕妇中开展的独立临床研究中，测量了母体血清、脐带血（10 例）和出生当天婴儿血清（8 例）中的 adalimumab 浓度。最后一剂 HUMIRA 在分娩前 1 至 56 天之间给药。脐带血、婴儿血清和母体血清中 adalimumab 的浓度分别为 0.16-19.7 µg/mL、4.28-17.7 µg/mL 和 0-16.1 µg/mL。除一例外，在其他所有病例中，脐带血中的 adalimumab 浓度高于母体血清浓度，提示 adalimumab 通过胎盘主动转运。此外，一名婴儿在下列各时间点的血清浓度分别为：6 周（1.94 µg/mL）、7 周（1.31 µg/mL）、8 周（0.93 µg/mL）和 11 周（0.53 µg/mL），提示如果出生前至少 3 个月曾在子宫内暴露于药物，则可在婴儿血清中检测到 adalimumab。

#### 动物数据

在一项胚胎-胎仔围产期发育研究中，怀孕食蟹猴从孕期第 20 天至第 97 天接受 adalimumab，剂量暴露量高达 MRHD（不联合甲氨蝶呤）的 373 倍（基于 AUC，母体静脉用药剂量高达每周 100 mg/kg）。研究显示，adalimumab 未引起胎仔受伤或畸形。

## 8.2 哺乳期

### 风险概要

已发表的病例报告的有限数据表明，adalimumab 可分泌入母乳，婴儿剂量为母体血清浓度的 0.1% 至 1%。已公布的数据表明，由于 adalimumab 是一种大分子并且在胃肠道中降解，因此预计母乳喂养时婴儿的全身暴露量很低。但是，胃肠道中局部暴露的影响尚不清楚。Adalimumab 对母乳喂养婴儿无不良影响报告且对泌乳也无影响。母乳喂养对婴儿发育和健康的益处应该与母亲接受 HUMIRA 治疗的临床需要，以及 HUMIRA 或母体基础疾病对母乳喂养的婴儿可能产生的不良影响一并考虑。

## 8.4 小儿患者使用

已确定 HUMIRA 治疗以下疾病的安全性和有效性：

- 适用于 2 岁及以上的中度至重度活动性多关节型幼年特发性关节炎小儿患者，可减轻体征和症状。
- 适用于治疗 6 岁及以上的中度至重度活动性 Crohn 病小儿患者。
- 适用于治疗 5 岁及以上的中度至重度活动性溃疡性结肠炎小儿患者。
- 适用于治疗 12 岁及以上的中度至重度化脓性汗腺炎患者。
- 适用于治疗 2 岁及以上的非感染性中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和全葡萄膜炎小儿患者。

由于 HUMIRA 抑制 TNF $\alpha$ ，在怀孕期间给药可能会影响在子宫内暴露于该药的新生儿和婴儿的免疫反应。八例在子宫内暴露于 HUMIRA 的婴儿的数据显示，adalimumab 可通过胎盘转运 [参见“特定人群使用”(8.1)]。婴儿 adalimumab 水平升高的临床意义尚不清楚。在暴露于该药的婴儿中接种活疫苗或减毒活疫苗的安全性未知。给暴露的婴儿接种疫苗（活疫苗或减毒活疫苗）之前，应当考虑风险和获益。

在接受包括 HUMIRA 在内的 TNF 阻滞剂治疗的儿童、青少年和年轻成人中，已有淋巴瘤（包括肝脾 T 细胞淋巴瘤和其他恶性肿瘤）的上市后病例报告，部分导致死亡 [参见“警告和注意事项”(5.2)]。

### 幼年特发性关节炎

在研究 JIA-I 中，HUMIRA 可减轻 4 到 17 岁活动性多关节型幼年特发性关节炎患者的体征和症状 [参见“临床研究”(14.2)]。在研究 JIA-II，2 至 <4 岁多关节型 JIA 患者的安全性情况与 4 至 17 岁多关节型 JIA 患者的安全性情况相似 [参见“不良反应”(6.1)]。尚未在小于 2 岁的多关节型幼年特发性关节炎患者或体重小于 10 kg 的患者中研究 HUMIRA。

在多关节型幼年特发性关节炎试验中，HUMIRA 的安全性通常与在成人患者中观察到的相似，不过存在一定的例外情况 [参见“不良反应”(6.1)]。

对于小于 2 岁的 JIA 小儿患者，尚未确定 HUMIRA 的安全性和有效性。

## 小儿 Crohn 病

已在 6 岁及以上的小儿患者中确定了 HUMIRA 治疗中度至重度活动性 Crohn 病的安全性和有效性。来自成人患者充分和有良好对照的 HUMIRA 研究证据以及来自一项在 192 例小儿患者（6 至 17 岁）中进行的两个剂量浓度的随机、双盲、为期 52 周的 HUMIRA 临床研究的更多数据支持在此适应症中使用 HUMIRA [参见“不良反应”(6.1)、“临床药理学”(12.2、12.3)、“临床研究”(14.6)]。6 岁至 17 岁患者的不良反应情况与成人患者相似。

对于小于 6 岁的 Crohn 病小儿患者，尚未确定 HUMIRA 的安全性和有效性。

### 小儿溃疡性结肠炎

已在 5 岁及以上的小儿患者中确定了 HUMIRA 治疗中度至重度活动性溃疡性结肠炎的安全性和有效性。来自成人患者充分和有良好对照的 HUMIRA 研究证据以及来自一项在 93 例小儿患者（5 至 17 岁）中进行的两个剂量浓度的随机、双盲、为期 52 周的 HUMIRA 临床研究的更多数据支持在此适应症中使用 HUMIRA [参见“不良反应”(6.1)、“临床药理学”(12.3)、“临床研究”(14.8)]。5 岁至 17 岁患者的不良反应情况与成人患者相似。

对于 TNF 阻滞剂已失去疗效或对其不耐受的患者，尚未确定 HUMIRA 的有效性。

对于小于 5 岁的溃疡性结肠炎小儿患者，尚未确定 HUMIRA 的安全性和有效性。

### 小儿葡萄膜炎

已在 2 岁及以上的小儿患者中确定了 HUMIRA 治疗非传染性葡萄膜炎的安全性和有效性。来自成人患者充分和良好对照的 HUMIRA 研究以及在 90 例小儿患者中的一项 2:1 随机对照临床研究的证据支持使用 HUMIRA [参见“临床研究”(14.12)]。对于小于 2 岁的葡萄膜炎小儿患者，尚未确定 HUMIRA 的安全性和有效性。

### 化脓性汗腺炎

来自成人 HS 患者充分和良好对照的 HUMIRA 研究的证据支持在 12 岁及以上的小儿患者中使用 HUMIRA。额外的群体药代动力学建模和模拟预测，在 12 岁及以上的小儿患者中基于体重的 HUMIRA 剂量可以提供与成人 HS 患者大致相同的暴露量。成人与青少年患者的 HS 病程非常相似，足以允许将成人数据用于青少年患者。12 岁及以上小儿患者的推荐剂量基于体重 [参见“剂量和用法”(2.6)、“临床药理学”(12.3)和“临床研究”(14.10)]。尚未确定是否可以在 12 岁以下的小儿患者中使用 HUMIRA。

## 8.5 老年患者使用

共有 519 例 65 岁及以上的患者（包括 107 例 75 岁及以上的患者）在临床研究 RA-I 至 IV 中接受了 HUMIRA。未观察到这些患者与年轻患者之间存在有效性总体差异。在使用 HUMIRA 治疗的患者中，65 岁以上患者中严重感染和恶性肿瘤的发生频率高于 65 岁以下的患者。应考虑 HUMIRA 对 65 岁及以上患者的获益和风险。对于接受 HUMIRA 治疗的患者，应密切监测感染或恶性肿瘤的发生 [参见“警告和注意事项”(5.1、5.2)]。

## 10 用药过量

在临床试验中对患者使用了最高 10 mg/kg 的给药剂量，未出现剂量限制毒性。如果出现用药过量，建议监测患者的任何不良反应的体征和症状或影响，并尽快采取适当的对症治疗。

## 11 说明

Adalimumab 是一种肿瘤坏死因子阻滞剂。Adalimumab 是一种重组人 IgG1 单克隆抗体，使用噬菌体表面展示技术制造，可产生带有人类衍生重链和轻链可变区和人体 IgG1:k 恒定区的抗体。Adalimumab 采用重组 DNA 技术在哺乳动物细胞（中国仓鼠卵巢 [CHO]）表达系统中制造，并通过包含特定病毒灭活和去除步骤的工艺进行纯化。它由 1330 个氨基酸组成，分子量约为 148 千道尔顿。

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumab) 针剂以无菌、无防腐剂溶液形式提供，用于皮下给药。药品以单剂预装注射笔（HUMIRA 注射笔）、单剂 1 mL 预装玻璃注射器或单剂机构用小瓶供应。注射笔内是单剂 1 mL 预装玻璃注射器。HUMIRA 溶液无色透明，pH 值约为 5.2。

每支 80 mg/0.8 mL 预装注射器或预装注射笔含 0.8 mL (80 mg) 药品。每 0.8 mL HUMIRA 含 80 mg adalimumab、33.6 mg 甘露醇、0.8 mg 聚山梨醇酯 80 和注射用水 (USP)。

每支 40 mg/0.4 mL 预装注射器或预装注射笔含 0.4 mL (40 mg) 药品。每 0.4 mL HUMIRA 含 40 mg adalimumab、16.8 mg 甘露醇、0.4 mg 聚山梨醇酯 80 和注射用水 (USP)。

每支 40 mg/0.8 mL 预装注射器、预装注射笔或单剂机构用小瓶含 0.8 mL (40 mg) 药品。每 0.8 mL HUMIRA 含 40 mg adalimumab、1.04 mg 一水柠檬酸、1.22 mg 二水合磷酸氢二钠、9.6 mg 甘露醇、0.69 mg 磷酸二氢钠、0.8 mg 聚山梨醇酯 80、4.93 mg 氯化钠、0.24 mg 柠檬酸钠和注射用水 (USP)。必要时添加氢氧化钠调整 pH 值。

每支 20 mg/0.2 mL 预装注射器含 0.2 mL (20 mg) 药品。每 0.2 mL HUMIRA 含 20 mg adalimumab、8.4 mg 甘露醇、0.2 mg 聚山梨醇酯 80 和注射用水 (USP)。

每支 20 mg/0.4 mL 预装注射器含 0.4 mL (20 mg) 药品。每 0.4 mL HUMIRA 含 20 mg adalimumab、0.52 mg 一水柠檬酸、0.61 mg 二水合磷酸氢二

钠、4.8 mg 甘露醇、0.34 mg 磷酸二氢钠、0.4 mg 聚山梨醇酯 80、2.47 mg 氯化钠、0.12 mg 柠檬酸钠和注射用水 (USP)。必要时添加氢氧化钠调整 pH 值。

每支 10 mg/0.1 mL 预装注射器含 0.1 mL (10 mg) 药品。每 0.1 mL HUMIRA 含 10 mg adalimumab、4.2 mg 甘露醇、0.1 mg 聚山梨醇酯 80 和注射用水 (USP)。

每支 10 mg/0.2 mL 预装注射器含 0.2 mL (10 mg) 药品。每 0.2 mL HUMIRA 含 10 mg adalimumab、0.26 mg 一水柠檬酸、0.31 mg 二水合磷酸氢二钠、2.4 mg 甘露醇、0.17 mg 磷酸二氢钠、0.2 mg 聚山梨醇酯 80、1.23 mg 氯化钠、0.06 mg 柠檬酸钠和注射用水 (USP)。必要时添加氢氧化钠调整 pH 值。

## 12 临床药理学

### 12.1 作用机理

Adalimumab 与 TNF- $\alpha$  发生特异性结合，阻滞其与 p55 和 p75 细胞表面 TNF 受体的相互作用。存在补体时，adalimumab 还可体外裂解表面 TNF 表达细胞。Adalimumab 不与淋巴毒素 (TNF- $\beta$ ) 结合或者对其进行灭活。TNF 是一种自然产生的细胞因子，参与正常的炎症和免疫反应。在 RA、JIA、PsA 和 AS 患者的滑液中发现 TNF 浓度升高，TNF 浓度升高在病理炎症和关节损伤（这些疾病的特征表现）中起到重要作用。在银屑病斑块中也发现 TNF 浓度升高。使用 HUMIRA 治疗 Ps 时，可减少表皮厚度和炎症细胞浸润。这些药理学活动和 HUMIRA 发挥其临床作用的机制之间的关系未知。

Adalimumab 还调节 TNF 诱导或控制的生物反应，包括负责白细胞游走的粘附分子浓度的变化 (ELAM-1、VCAM-1 和 ICAM-1, IC<sub>50</sub> 为 1.2 X 10<sup>-10</sup>M)。

### 12.2 药效学

在类风湿关节炎患者中观察到，接受 HUMIRA 治疗后，炎症急性期反应物 (C-反应蛋白 [CRP] 和红细胞沉降率 [ESR]) 和血清细胞因子 (IL-6) 的水平降低 (与基线相比)。在 Crohn 病、溃疡性结肠炎和化脓性汗腺炎患者中也观察到 CRP 浓度降低。接受 HUMIRA 给药后，产生组织重塑负责软骨破坏的基质金属蛋白酶 (MMP-1 和 MMP-3) 的血清浓度也降低。

对于 5 岁至 17 岁的溃疡性结肠炎小儿患者，HUMIRA 的推荐剂量基于建模的剂量/暴露-疗效关系和药代动力学数据。在临床试验中研究的较高剂量给药 (研究 PUC-1 第 0 至 52 周) [参见“临床研究”(14.8)] 和推荐剂量 [参见“剂量和用法”(2.4)] 之间没有预期的临床相关疗效差异。

### 12.3 药代动力学

在 0.5 至 10 mg/kg 的剂量范围内，在单剂静脉注射后，adalimumab 的药代动力学呈线性关系 (HUMIRA 未被批准用于静脉给药)。隔周一次和每周一次皮下给药 20、40 和 80 mg 后，adalimumab 的平均稳态血清谷浓度与 RA 患者的剂量大致成比例增加。平均终末半衰期约为 2 周，在各研究之间范围从 10 到 20 天不等。健康志愿者和 RA 患者的 adalimumab 药代动力学特征相似。

估计接受隔周一次 80 mg 给药的患者与每周一次 40 mg 给药的患者的 adalimumab 暴露量大致相同。

#### 吸收

接受一次 40 mg 皮下给药后，adalimumab 的平均绝对生物利用度为 64%。健康受试者单次皮下注射 40 mg HUMIRA 后，达到最大浓度的平均时间为 5.5 天 (131 ± 56 小时)，最大血清浓度为 4.7 ± 1.6 mcg/mL。

#### 分布

RA 患者静脉注射 0.25 至 10 mg/kg 剂量后，分布体积 (V<sub>ss</sub>) 范围为 4.7 至 6.0 L。

#### 清除

通过静脉剂量范围在 0.25 到 10 mg/kg 之间的数项研究，确定了 RA 患者中 adalimumab 的单次剂量药代动力学。Adalimumab 的全身清除率约为 12 mL/小时。在给药超过两年的长期研究中，没有在 RA 患者中发现清除率随时间改变的证据。

#### 患者人群

**类风湿性关节炎和强直性脊柱炎：**在接受隔周一次 40 mg HUMIRA 的患者中，在未联合使用和联合使用 MTX 的情况下，adalimumab 的平均稳态谷浓度分别约为 5 mcg/mL 和 8 至 9 mcg/mL。在五例类风湿性关节炎患者滑液中，adalimumab 浓度范围为血清 adalimumab 浓度的 31% 到 96%。AS 患者的 adalimumab 的药代动力学与 RA 患者类似。

**银屑病关节炎：**在接受隔周一次 40 mg 给药的患者中，在未联合使用和联合使用 MTX 的情况下，adalimumab 平均稳态谷浓度分别为 6 至 10 mcg/mL 和 8.5 至 12 mcg/mL。

**斑块状银屑病：**接受隔周一次 40 mg HUMIRA 治疗后，adalimumab 的平均稳态谷浓度约为 5 至 6 mcg/mL。

**成人葡萄膜炎：**接受隔周一次 40 mg HUMIRA 治疗后，adalimumab 的平均稳态谷浓度约为 8 至 10 mcg/mL。

**成人化脓性汗腺炎：**第 0 周接受 160 mg，第 2 周接受 80 mg 后，adalimumab 在第 2 周和第 4 周的谷浓度分别约为 7 至 8 mcg/mL。在接受每周一次 40 mg 的 HUMIRA 治疗后，12 至 36 周的平均稳态谷浓度约为 7 至 11 mcg/mL。

**成人 Crohn 病：**第 0 周接受 160 mg，第 2 周接受 80 mg 后，adalimumab 在第 2 周和第 4 周的平均谷浓度约为 12 mcg/mL。在 HUMIRA 40 mg 隔周一次治疗期间，第 24 周和第 56 周的平均稳态谷浓度为 7 mcg/mL。

**成人溃疡性结肠炎：**第 0 周接受 160 mg，第 2 周接受 80 mg 后，adalimumab 在第 2 周和第 4 周的平均谷浓度约为 12 mcg/mL。在隔周一次和每周一次接受 40 mg HUMIRA 后的第 52 周，平均稳态谷浓度分别约为 8 mcg/mL 和 15 mcg/mL。

#### 抗药物抗体对药代动力学的影响

**类风湿性关节炎：**在存在抗 adalimumab 抗体的情况下，adalimumab 的表现清除率有上升趋势。

**小儿溃疡性结肠炎：**ECL 分析发现 adalimumab 抗体与中度至重度活动性溃疡性结肠炎小儿患者的血清 adalimumab 浓度降低相关。

**化脓性汗腺炎：**在中度至重度 HS 受试者中，adalimumab 抗体与血清 adalimumab 浓度降低相关。总体而言，血清 adalimumab 浓度降低幅度随 adalimumab 抗体滴度增加而增大。

#### 特定人群

**老年患者：**在 40 岁至 >75 岁的类风湿性关节炎患者中，观察到清除率随年龄增加而降低。

#### 小儿患者：

##### 幼年特发性关节炎：

- 4 岁至 17 岁：体重 <30 kg 的患者接受隔周一次皮下注射 20 mg HUMIRA 作为单药治疗或与 MTX 联合治疗时，adalimumab 的平均稳态谷浓度分别为 6.8 mcg/mL 和 10.9 mcg/mL。体重 ≥30 kg 的患者接受隔周一次皮下注射 40 mg HUMIRA 作为单药治疗或与 MTX 联合治疗时，adalimumab 的平均稳态谷浓度分别为 6.6 mcg/mL 和 8.1 mcg/mL。

- 2 岁至 <4 岁或 4 岁及以上且体重 <15 kg：接受隔周一次皮下注射 HUMIRA 作为单药治疗或与 MTX 联合治疗时，adalimumab 的平均稳态谷浓度分别为 6.0 mcg/mL 和 7.9 mcg/mL。

**小儿化脓性汗腺炎：**根据群体药代动力学建模和模拟，预计接受推荐给药方案的 HS 青少年患者的 adalimumab 浓度与在 HS 成人受试者中的观察结果相同。

**小儿 Crohn 病：**在体重 ≥40 kg 的患者中，第 0 周接受 160 mg，第 2 周接受 80 mg 后，adalimumab 平均 ±SD 浓度在第 4 周为 15.7±6.5 mcg/mL，然后接受隔周一次 40 mg 后，adalimumab 在第 52 周的平均 ±SD 浓度为 10.5±6.0 mcg/mL。在体重 <40 kg 的患者中，第 0 周接受 80 mg，第 2 周接受 40 mg 后，adalimumab 平均 ±SD 浓度在第 4 周为 10.6±6.1 mcg/mL，然后接受隔周一次 20 mg 后，adalimumab 在第 52 周的平均 ±SD 浓度为 6.9±3.6 mcg/mL。

**小儿溃疡性结肠炎：**在 5 岁至 17 岁的小儿 UC 患者中，隔周一次皮下注射 0.6 mg/kg (最高 40 mg) 后，adalimumab 在第 52 周的平均稳态谷浓度为 5.0±3.3 mcg/mL。在 5 岁至 17 岁的小儿 UC 患者中，每周一次接受 0.6 mg/kg (最高 40 mg) 后，在第 52 周的平均稳态谷浓度为 15.7±5.6 mcg/mL。

**男性和女性患者：**经过体重校正后，未观察到性别相关药代动力学差异。健康受试者和类风湿性关节炎患者的 adalimumab 药代动力学相似。

**肾脏或肝脏受损的患者：**没有肾脏或肾损伤患者的药代动力学数据。

**类风湿因子或 CRP 浓度：**在用药剂量低于推荐剂量的 RA 患者和类风湿因子或 CRP 浓度较高的 RA 患者中，预计表现清除率会轻微上升。这些上升不太可能产生临床重要意义。

#### 药物相互作用研究：

**甲氨蝶呤：**在 RA 患者中，MTX 分别将单次和多次用药后的 adalimumab 表现清除率降低了 29% 和 44% [参见“药物相互作用”(7.1)]。

## 13 非临床毒理学

### 13.1 致癌作用、致突变作用、生育力损害

尚未在长期动物研究中评估 HUMIRA 的潜在致癌性或生育力的影响。

## 14 临床研究

### 14.1 类风湿性关节炎

在根据美国风湿病学会 (ACR) 标准确诊为活动性类风湿性关节炎 (RA) 的 ≥18 岁的患者中进行了五项随机双盲研究，以评估 HUMIRA 的疗效和安全性。患者有至少 6 个肿胀和 9 个触痛关节。HUMIRA 经皮下给药，分别联合甲氨蝶呤 (MTX) 使用 (12.5 至 25 mg，研究 RA-I、RA-III 和 RA-V)，或以单一疗法给药 (研究 RA-II 和 RA-V)，或与其它病情改善抗风湿药 (DMARD) 一起使用 (研究 RA-IV)。

RA-I 研究评估了接受至少一次但不超过四次 DMARD 治疗后失败并对 MTX 反应不佳的 271 例患者。给药方案为隔周一次，每次使用 20、40 或 80 mg 的 HUMIRA 或安慰剂，为期 24 周。

研究 RA-II 评估了接受至少一次 DMARD 治疗后失败的 544 例患者。给药方案为安慰剂、20 或 40 mg HUMIRA 单用，隔周一次或每周一次，为期 26 周。

RA-III 研究评估了对 MTX 反应不佳的 619 例患者。给药方案为三种，给予

安慰剂、隔周接受一次 40 mg HUMIRA 且交替隔周注射一次安慰剂，或每周给予 20 mg HUMIRA，为期最长 52 周。RA-III 研究使用了一个 52 周时疾病进展抑制（通过 X 光结果检测）的额外主要终点指标。在第一个 52 周完成后，457 例患者进入开放性扩展阶段，接受每隔一周 40 mg HUMIRA，时间最长达 5 年。

RA-IV 研究在从未使用过 DMARD 或允许保持其先前风湿疗法（假设该疗法在最少 28 天内保持稳定）的 636 例患者中对安全性进行了评估。患者被随机分组，均为隔周用药一次，一组使用 40 mg HUMIRA，一组使用安慰剂，为期 24 周。

RA-V 研究评估了 799 例 ≥18 岁、病程不满 3 年并且从未使用过 MTX 的中度至重度活动性 RA 患者。患者被随机分组，一组接受 MTX（在第 8 周前优化为每周 20 mg），一组接受隔周一次 HUMIRA 40 mg，一组接受 HUMIRA/MTX 联合疗法，为期 104 周。评估了患者的体征和症状以及关节损伤的影像学进展。纳入本研究的患者的病程中位数为 5 个月。MTX 剂量的中位数为 20 mg。

#### 临床反应

表 3 列出了 RA-II 和 III 研究中使用 HUMIRA 治疗达到 ACR 20、50 和 70 反应的患者百分比。

**表 3. RA-II 和 RA-III 研究中的 ACR 反应（患者百分比）**

反应	研究 RA-II 单一疗法 (26 周)			研究 RA-III 甲氨蝶呤联合用药 (24 和 52 周)	
	安慰剂	HUMIRA	HUMIRA	安慰剂/ MTX	HUMIRA/ MTX
		40 mg 隔 周一次	40 mg 每周 一次		40 mg 隔 周一次
	N=110	N=113	N=103	N=200	N=207
<b>ACR20</b>					
第 6 个月	19%	46%*	53%*	30%	63%*
第 12 个月	NA	NA	NA	24%	59%*
<b>ACR50</b>					
第 6 个月	8%	22%*	35%*	10%	39%*
第 12 个月	NA	NA	NA	10%	42%*
<b>ACR70</b>					
第 6 个月	2%	12%*	18%*	3%	21%*
第 12 个月	NA	NA	NA	5%	23%*
* p<0.01, HUMIRA 与安慰剂对比					

RA-I 研究的结果与 RA-III 研究的结果相似；在 RA-I 研究中，接受隔周一次 40 mg HUMIRA 治疗的患者在 6 个月时的 ACR 20、50 和 70 反应率分别达到了 65%、52% 和 24%；与之相比，接受安慰剂者的反应率分别为 13%、7% 和 3% (p<0.01)。

针对 RA-II 和 RA-III 研究的 ACR 反应评定标准构成指标的结果如表 4 所示。ACR 反应率和 ACR 反应所有构成指标的改善均保持到第 104 周。在研究 RA-III 的 2 年时间内，20% 的接受隔周一次 40 mg HUMIRA 的患者达到主要临床反应，定义为 ACR 70 反应保持 6 个月。在研究 RA-III 的开放性部分，类似比率的患者在长达 5 年的持续 HUMIRA 治疗中保持 ACR 反应。

表 4. RA-II 和 RA-III 研究中的 ACR 反应构成指标

参数 (中值)	研究 RA-II				研究 RA-III			
	安慰剂 N=110		HUMIRA <sup>a</sup> N=113		安慰剂/MTX N=200		HUMIRA <sup>a</sup> /MTX N=207	
	基线	第 26 周	基线	第 26 周	基线	第 24 周	基线	第 24 周
触痛关节数 (0-68)	35	26	31	16*	26	15	24	8*
肿胀关节数 (0-66)	19	16	18	10*	17	11	18	5*
医生整体评估 <sup>b</sup>	7.0	6.1	6.6	3.7*	6.3	3.5	6.5	2.0*
患者整体评估 <sup>b</sup>	7.5	6.3	7.5	4.5*	5.4	3.9	5.2	2.0*
疼痛 <sup>b</sup>	7.3	6.1	7.3	4.1*	6.0	3.8	5.8	2.1*
失能指数 (HAQ) <sup>c</sup>	2.0	1.9	1.9	1.5*	1.5	1.3	1.5	0.8*
CRP (mg/dL)	3.9	4.3	4.6	1.8*	1.0	0.9	1.0	0.4*

<sup>a</sup> 隔周一次 40 mg HUMIRA 给药

<sup>b</sup> 视觉模拟评分; 0 = 最好, 10 = 最差

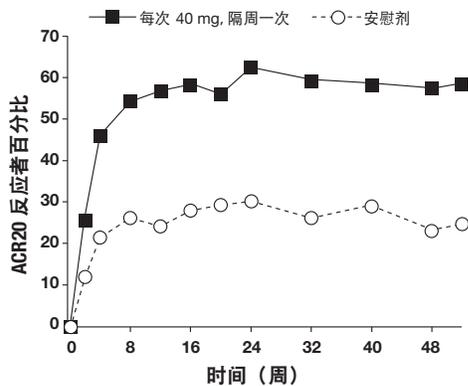
<sup>c</sup> 健康评定问卷的失能指数; 0 = 最好, 3 = 最差, 评定患者从事以下活动的的能力: 梳洗、起身、吃饭、走路、够东西、抓取、保持整洁和维持日常活动

\* p<0.001, HUMIRA 与安慰剂对比, 基于相对基线的平均改变

研究 RA-III 的 ACR 20 反应时间进程见图 1。

在研究 RA-III 中, 85% 的在 24 周时存在 ACR 20 反应的患者将反应保持到 52 周。研究 RA-I 和研究 RA-II 的 ACR 20 反应时间进程相似。

图 1. 研究 RA-III 在 52 周中的 ACR 20 反应



在研究 RA-IV 中, 53% 的接受隔周一次 HUMIRA 40 mg 治疗及标准护理的患者在 24 周时出现 ACR 20 反应, 而接受安慰剂及标准护理的患者中, 该比例为 35% (p<0.001)。未观察到 HUMIRA (adalimumab) 与其他 DMARD 联用的独有不良反应。

在针对近期新发 RA 但从未使用过 MTX 的患者进行的研究 RA-V 中, HUMIRA 与 MTX 联合用药后, 在第 52 周时, 实现 ACR 反应的患者百分比高于 MTX 单一疗法或 HUMIRA 单一疗法中的患者百分比, 且反应在第 104 周仍在持续 (见表 5)。

表 5. 研究 RA-V 中的 ACR 反应 (患者百分比)

反应	MTX <sup>b</sup> N=257	HUMIRA <sup>c</sup> N=274	HUMIRA/MTX N=268
<b>ACR20</b>			
第 52 周	63%	54%	73%
第 104 周	56%	49%	69%
<b>ACR50</b>			
第 52 周	46%	41%	62%
第 104 周	43%	37%	59%
<b>ACR70</b>			
第 52 周	27%	26%	46%
第 104 周	28%	28%	47%
主要临床反应 <sup>a</sup>	28%	25%	49%

<sup>a</sup> 主要临床反应定义为连续 6 个月达到 ACR70 反应

<sup>b</sup> 对于 ACR 20, HUMIRA/MTX 与 MTX 对比 p<0.05; 对于 ACR 50 和 70 以及主要临床反应, HUMIRA/MTX 与 MTX 对比 p<0.001

<sup>c</sup> HUMIRA/MTX 与 HUMIRA 对比 p<0.001

在第 52 周时, RA-V 研究的 ACR 反应评定标准的所有构成指标在 HUMIRA/MTX 组均有改善, 且改善持续到第 104 周。

放射学反应

在 RA-III 研究中, 通过放射学检查评估关节结构性损伤, 并以 Sharp 总评分 (TSS) 及其分项、侵蚀评分以及关节间隙变窄 (JSN) 评分在第 12 个月时相对于基线的变化报告结果。在基线时, 在每隔一周给予安慰剂和 40 mg 的各组中, TSS 中值约为 55。结果如表 6 所示。相比仅接受 MTX 治疗的患者, 接受 HUMIRA/MTX 联合治疗的患者在第 52 周时的放射学进展程度更低。

表 6. RA-III 研究中 12 个月内的放射学平均变化

	安慰剂/ MTX	HUMIRA/ MTX 每次 40 mg, 隔周一次	安慰剂/MTX- HUMIRA/MTX (95% 置信区间*)	P 值**
Sharp 总评分	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001
侵蚀评分	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001
JSN 评分	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

\*95% 置信区间对 MTX 和 HUMIRA 之间评分变化的不同。  
\*\* 基于秩分析

在 RA-III 研究的开放性扩展部分, 在接受任何剂量 HUMIRA 治疗的原患者中, 77% 的患者在第 2 年时接受放射学评估检查。TSS 评分结果表明, 患者的结构性损伤得到了持续抑制。根据 TSS 变化为零或更低定义, 54% 的患者未出现结构性损伤加重。在最初接受隔周一次 40 mg HUMIRA 治疗的患者中, 有 55% 的人在第 5 年时进行了放射学评估检查。患者的结构性损伤得到了持续抑制, 且根据 TSS 变化为零或更低的定义, 50% 的患者未出现结构性损伤加重。

在研究 RA-V 中, 关节结构性损伤评估方式与研究 RA-III 相同。基于 TSS、侵蚀评分和 JSN 的变化, 与 MTX 或 HUMIRA 单一疗法组相比, HUMIRA/MTX 联合治疗组患者在第 52 周和第 104 周时放射学进展得到了更好地抑制 (见表 7)。

表 7. RA-V 研究中的放射学平均变化\*

		MTX <sup>a</sup> N=257	HUMIRA <sup>a,b</sup> N=274	HUMIRA/ MTX N=268
52 周	Sharp 总评分	5.7 (4.2, 7.3)	3.0 (1.7, 4.3)	1.3 (0.5, 2.1)
	侵蚀评分	3.7 (2.7, 4.8)	1.7 (1.0, 2.4)	0.8 (0.4, 1.2)
	JSN 评分	2.0 (1.2, 2.8)	1.3 (0.5, 2.1)	0.5 (0.0, 1.0)
104 周	Sharp 总评分	10.4 (7.7, 13.2)	5.5 (3.6, 7.4)	1.9 (0.9, 2.9)
	侵蚀评分	6.4 (4.6, 8.2)	3.0 (2.0, 4.0)	1.0 (0.4, 1.6)
	JSN 评分	4.1 (2.7, 5.4)	2.6 (1.5, 3.7)	0.9 (0.3, 1.5)

\* 平均 (95% 置信区间)

<sup>a</sup> p<0.001, 52 周和 104 周时 HUMIRA/MTX 与 MTX 对比, 以及 104 周时 HUMIRA/MTX 与 HUMIRA 对比

<sup>b</sup> p<0.01, 52 周时 HUMIRA/MTX 与 HUMIRA 对比

身体机能反应

在 RA-I 到 RA-IV 的研究中, 从基线到研究结束, 在健康评定问卷 (HAQ-DI) 的失能指数方面, HUMIRA 组表现出的改善显著大于安慰剂组, 同时经健康调查简表 (Short Form Health Survey, SF-36) 评估, HUMIRA 组在健康结果方面的改善也显著大于安慰剂组。同时在生理健康总评 (PCS) 和心理健康总评 (MCS) 中均观察到改善。

在 RA-III 研究中, 在接受 HUMIRA 治疗的患者中, HAQ-DI 平均值 (95% 置信区间) 从基线到第 52 周的改善度为 0.60 (0.55, 0.65), 而在接受安慰剂/MTX (p<0.001) 的患者中, 该数据为 0.25 (0.17, 0.33)。在此研究的双盲部分中, 在接受 HUMIRA 治疗的患者中, 第 52 周有 63% 的患者在 HAQ-DI 方

表 8. PsA-I 研究中的 ACR 反应 (患者百分比)

	安慰剂 N=162	HUMIRA <sup>*</sup> N=151
<b>ACR20</b>		
第 12 周	14%	58%
第 24 周	15%	57%
<b>ACR50</b>		
第 12 周	4%	36%
第 24 周	6%	39%
<b>ACR70</b>		
第 12 周	1%	20%
第 24 周	1%	23%

\* p<0.001, 所有 HUMIRA 与安慰剂之间的比较

面取得了 0.5 或更好改善。在这些患者中, 82% 的患者将这一改善保持到第 104 周, 类似比率的患者将这一改善保持到开放性治疗的第 260 周 (5 年)。SF-36 中的平均值改善保持到第 156 周 (3 年) 测量结束时。

在 RA-V 研究中, 与 MTX 单一疗法或 HUMIRA 单一疗法组相比, 在第 52 周时, HUMIRA/MTX 联合治疗组在 HAQ-DI 方面和在 SF-36 生理构成指标方面均表现出更大的改善 (p<0.001), 改善一直保持到第 104 周。

#### 14.2 幼年特发性关节炎

在针对患有活动性多关节型幼年特发性关节炎 (JIA) 患者的两项研究 (研究 JIA-I 和 JIA-II) 中评估了 HUMIRA 的安全性和疗效。

##### 研究 JIA-I

在一项针对患有有关节型幼年特发性关节炎 (JIA) 的 171 位患者 (4 到 17 岁) 的多中心、随机、撤药、双盲、平行组研究中, 评估了 HUMIRA 的安全性和有效性。在该研究中, 患者分层为以下两组: MTX 治疗组或非 MTX 治疗组。所有患者必须之前接受过 NSAID、镇痛药、皮质类固醇或 DMARD 治疗, 但仍表现出活动性中度或重度体征。之前接受过任何生物性 DMARD 制剂治疗的患者不能作为该研究的患者。

研究包括四个阶段: 开放性导入阶段 (OL-LI; 16 周)、双盲随机撤药阶段 (DB; 32 周)、开放性扩展阶段 (OLE-BSA; 最长 136 周) 和开放性固定剂量阶段 (OLE-FD; 16 周)。在研究的前三个阶段中, 根据体表面积给予 HUMIRA, 给药方式为皮下注射 (SC), 隔周一, 剂量为 24 mg/m<sup>2</sup>, 最高至 40 mg 的最大全身剂量。在 OLE-FD 阶段中, 如果患者的体重不足 30 kg, 则每隔一周皮下注射 20 mg HUMIRA; 如果患者的体重达到或超过 30 kg, 则每隔一周皮下注射 40 mg HUMIRA。患者继续使用稳定剂量的 NSAID 和/或泼尼松 (≤0.2 mg/kg/天或最高 10 mg/天)。

在 OL-LI 阶段结束时表现出儿科 ACR 30 反应的患者在进入研究的双盲 (DB) 阶段时, 被随机分配到以下两组: HUMIRA 组或安慰剂组, 给药频率均为隔周一, 持续 32 周或者直至疾病复发。疾病复发定义为在 6 项儿科 ACR 核心标准中有 ≥3 项出现与基线相比 ≥30% 的加重、≥2 个活动性关节, 及 6 项标准中不超过 1 项有 >30% 的改善。在 32 周后或在 DB 阶段中疾病复发时, 患者在开放性扩展阶段基于 BSA 方案 (OLE-BSA) 接受治疗, 然后转换为根据体重 (OLE-FD 阶段) 的固定给药方案。

##### 研究 JIA-I 的临床反应

在为期 16 周的 OL-LI 阶段结束时, MTX 组 94% 的患者和非 MTX 组 74% 的患者为儿科 ACR 30 反应者。在 DB 阶段, 接受 HUMIRA 治疗的患者中疾病复发的人数显著少于接受安慰剂治疗的患者中疾病复发的人数, 不使用 MTX (43% 与 71%) 和使用 MTX (37% 与 65%) 均如此。在第 48 周时, 与接受安慰剂治疗的患者相比, 接受 HUMIRA 治疗的患者中继续保持儿科 ACR 30/50/70 反应的人数更多。在整个研究过程中, 接受 HUMIRA 的患者在 OLE 阶段的儿科 ACR 反应维持最长达两年。

##### 研究 JIA-II

在一项开放性多中心研究中, 研究了 32 例年龄 2 到 <4 岁或 4 岁及以上且体重 <15 kg 的中度至重度活动性多关节型幼年特发性关节炎患者的 HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumab) 使用情况。大多数患者 (97%) 接受了至少 24 周 HUMIRA 治疗, 单次皮下注射, 剂量为 24 mg/m<sup>2</sup>, 最大剂量为 20 mg, 隔周一, 给药时间最长 120 周。在研究期间, 大多数患者同时合并使用 MTX, 较少的患者报告使用皮质类固醇或 NSAID。研究的主要目的是安全性评估 [参见“不良反应”(6.1)]。

#### 14.3 银屑病关节炎

在两项针对 413 例银屑病关节炎 (PsA) 患者的随机化、双盲、安慰剂对照研究中, 评估了 HUMIRA 的安全性和有效性。在完成两项研究之后, 383 例患者参加了开放性扩展研究, 每隔一周给予 40 mg HUMIRA。

PsA-I 研究纳入了 313 例成人患者, 均患有中度至重度活动性 PsA (肿胀和触痛关节各 >3 个), 并对 NSAID 治疗反应不足, 表现为以下形式之一: (1) 远端指间关节 (DIP) 受累 (N=23); (2) 多关节型关节炎 (无类风湿结节, 但有斑块状银屑病) (N=210); (3) 残毁性关节炎 (N=1); (4) 非对称性 PsA (N=77); 或 (5) AS 样 (N=2)。在入组研究时接受 MTX 疗法 (每周稳定给药剂量 ≤30 mg, 为期 >1 个月) 的患者 (313 例患者中的 158 例) 可继续使用 MTX, 剂量不变。在该研究为期 24 周的双盲阶段, 每隔一周给予 HUMIRA 40 mg 或安慰剂。

与安慰剂相比, HUMIRA 治疗改善了疾病活动衡量指标 (见表 8 和表 9)。在接受 HUMIRA 治疗的 PsA 患者中, 首次访视时 (2 周) 部分患者临床反应明显, 且该临床反应最长保持到后续开放性研究的第 88 周。在各类型银屑病关节炎患者中观察到类似反应, 尽管极少的残毁性关节炎和强直性脊柱炎样型患者入组本研究。在基线时接受或不接受 MTX 联合治疗的患者中有类似反应。

在至少有 3% 的体表面积 (BSA) 出现银屑病的患者中, 评估了银屑病皮损面积和严重性指数 (PASI) 反应。在 HUMIRA 组 (N=69) 中, 24 周时 PASI 改善达到 75% 或 90% 的患者的比率分别为 59% 和 42%, 而在安慰剂组 (N=69) 中, 该比率分别为 1% 和 0% (p<0.001)。有些患者在第一次访视时 (两周) PASI 反应明显。在基线时接受或不接受 MTX 联合治疗的患者中有类似反应。

表 9. 研究 PsA-I 中的疾病活性构成指标

参数: 中值	安慰剂 N=162		HUMIRA <sup>*</sup> N=151	
	基线	24 周	基线	24 周
触痛关节数 <sup>a</sup>	23.0	17.0	20.0	5.0
肿胀关节数 <sup>b</sup>	11.0	9.0	11.0	3.0
医生整体评估 <sup>c</sup>	53.0	49.0	55.0	16.0
患者整体评估 <sup>c</sup>	49.5	49.0	48.0	20.0
疼痛 <sup>c</sup>	49.0	49.0	54.0	20.0
失能指数 (HAQ) <sup>d</sup>	1.0	0.9	1.0	0.4
CRP (mg/dL) <sup>e</sup>	0.8	0.7	0.8	0.2

\* p<0.001, 基于中位改变的 HUMIRA 与安慰剂之间的比较

<sup>a</sup> 评分 0-78

<sup>b</sup> 评分 0-76

<sup>c</sup> 视觉模拟评分: 0=最好, 100=最差

<sup>d</sup> 健康评定问卷的失能指数: 0=最好, 3=最差; 评定患者从事以下活动的 ability: 梳洗、起身、吃饭、走路、够东西、抓取、保持整洁和维持日常活动。

<sup>e</sup> 正常范围: 0-0.287 mg/dL

在针对 100 例对 DMARD 疗法反应不佳的中度至重度银屑病关节炎患者 (表现为在入组时触痛关节及肿胀关节各 ≥3 个) 额外进行的一项 12 周研究中, 观察到类似结果。

##### 放射学反应

在 PsA 研究中评估了放射学变化。在基线时、当患者接受 HUMIRA 或安慰剂时在双盲阶段的第 24 周、以及当所有患者均接受开放性 HUMIRA 时的第 48 周, 对患者的手、手腕和脚部进行了放射学检查。由不了解治疗组用药情况的分析者使用改良 Sharp 总评分 (mTSS), 包括远端指间关节 (即与用于类风湿性关节炎的 TSS 不同) 评估放射学检查结果。

与接受安慰剂的患者相比, 接受 HUMIRA 治疗的患者表现出更为显著的放射学进展抑制效果, 这一效果保持至 48 周 (见表 10)。

表 10. 银屑病关节炎的改良 Sharp 总评分变化

	安慰剂 N=141	HUMIRA N=133	
	第 24 周	第 24 周	第 48 周
基线均值	22.1	23.4	23.4
平均改变 ± SD	0.9 ± 3.1	-0.1 ± 1.7	-0.2 ± 4.9*

\* <0.001, HUMIRA 第 48 周与安慰剂第 24 周之间的差异 (主要分析)

##### 身体机能反应

在研究 PsA-I 中, 使用 HAQ 失能指数 (HAQ-DI) 和 SF-36 健康调查评估了身体机能和失能情况。在接受隔周一 40 mg HUMIRA 治疗的患者中, 相对于基线的 HAQ-DI 评分 (在第 12 周和第 24 周时分别平均下降 47% 和 49%) 比接受安慰剂治疗的患者有更大的提高 (在第 12 周和第 24 周时分别平均下降 1% 和 3%)。在第 12 和 24 周, 接受 HUMIRA 治疗的患者在 SF-36 生理健康总评分数比接受安慰剂治疗的患者有更大的提高, 且 SF-36 心理健康总评分数没有下降。基于 HAQ-DI 的身体机能改善在研究的开放性部分一直保持到 84 周。

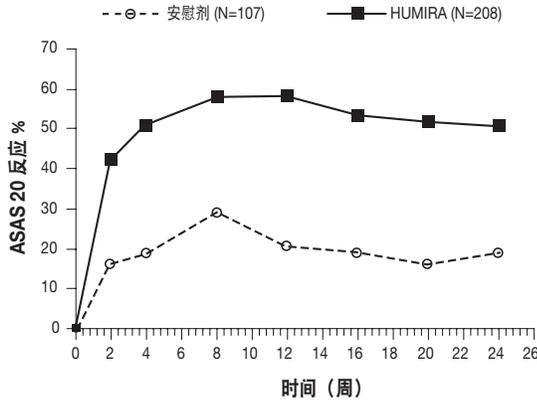
#### 14.4 强直性脊柱炎

在一项有 315 例成人患者参加的随机、24 周双盲、安慰剂对照研究中, 针对对糖皮质激素、NSAID、镇痛药、甲氨蝶呤或柳氮磺吡啶治疗反应不佳的强直性脊柱炎 (AS) 患者, 评估了每周 40 mg HUMIRA 治疗的安全性和疗效。活动性 AS 被定义为满足以下三项标准中至少两项: (1) Bath AS 疾病活动指数 (BASDAI) 评分 ≥4 cm, (2) 整体背痛的视觉模拟评分 (VAS) ≥40 mm, 且 (3) 晨僵 ≥1 小时。设盲期后是开放期, 患者在开放期接受隔周一 HUMIRA 40 mg 皮下给药, 持续额外的 28 周。

疾病活性测定指标的改善首先见于第 2 周，并一直持续了 24 周，详见图 2 和表 11。

整体脊柱关节僵硬的患者 (n=11) 与没有整体关节僵硬的患者反应相似。

图 2. AS-I 研究中按访视报告的 ASAS 20 反应



第 12 周时，在接受 HUMIRA 治疗的患者中，出现 ASAS 20/50/70 反应的患者比率分别为 58%、38% 和 23%，而在接受安慰剂的患者中，出现 ASAS 20/50/70 反应的患者比率分别为 21%、10% 和 5% (p < 0.001)。类似反应在第 24 周时观察到，并且在接受开放性 HUMIRA 治疗的患者中最长保持到第 52 周。

在第 24 周时，使用 HUMIRA 治疗的患者中达到低水平的疾病活动 (定义为在四个 ASAS 反应参数中，每个参数值均 < 20 [评分等级为 0-100 mm]) 的患者百分比 (22%) 大于使用安慰剂的患者 (6%)。

表 11. 强直性脊柱炎疾病活动的构成指标

	安慰剂 N=107		HUMIRA N=208	
	基线均值	第 24 周 均值	基线均值	第 24 周 均值
ASAS 20 反应评定标准*				
患者对疾病活动的整体评价 <sup>a*</sup>	65	60	63	38
整体背痛 <sup>*</sup>	67	58	65	37
发炎 <sup>b*</sup>	6.7	5.6	6.7	3.6
BASFI <sup>c*</sup>	56	51	52	34
BASDAI <sup>d</sup> 评分*	6.3	5.5	6.3	3.7
BASMI <sup>e</sup> 评分*	4.2	4.1	3.8	3.3
耳屏至墙 (cm)	15.9	15.8	15.8	15.4
腰前屈活动度 (cm)	4.1	4.0	4.2	4.4
颈椎旋转 (度)	42.2	42.1	48.4	51.6
腰侧屈活动度 (cm)	8.9	9.0	9.7	11.7
踝间距 (cm)	92.9	94.0	93.5	100.8
CRP <sup>f*</sup>	2.2	2.0	1.8	0.6

<sup>a</sup> 按视觉模拟评分 (VAS) (0 = “无”和 100 = “严重”) 衡量，至少有 20% 和 10 个单位改善的受试者的百分比

<sup>b</sup> BASDAI 的问题 5 和问题 6 的平均值 (在 “d” 中定义)

<sup>c</sup> Bath 强直性脊柱炎功能指数

<sup>d</sup> Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数

<sup>e</sup> Bath 强直性脊柱炎计量指数

<sup>f</sup> C 反应蛋白 (mg/dL)

\* 第 24 周时 HUMIRA 和安慰剂之间的比较具有统计学意义

针对 82 例强直性脊柱炎患者的第二项随机化、多中心、双盲、安慰剂对照研究显示了相似的结果。

第 24 周时，在强直性脊柱炎生活质量问卷 (ASQoL) 评分 (-3.6 与 -1.1) 和健康调查简表 (SF-36) 生理健康总评 (PCS) 评分 (7.4 与 1.9) 方面，与使用安慰剂的患者相比，接受 HUMIRA 治疗的患者取得了自基线水平的改善。

### 14.5 成人 Crohn 病

通过针对中度至重度活动性 Crohn 病 (CD) (Crohn 病活动指数 [CDAI] ≥ 220 且 ≤ 450) 成人患者的多项随机、双盲、安慰剂对照研究，评估了多剂量 HUMIRA 的安全性和有效性。同时允许使用稳定剂量的氨基水杨酸盐、皮质类固醇和/或免疫调节剂，79% 的患者继续使用这些药物中的至少一种。

在两项研究中评估了临床缓解的诱导 (定义为 CDAI < 150)。在 CD-I 研究中，将 299 例从未使用过 TNF 阻滞剂的患者随机分配到以下四个治疗组之一：安慰剂组 (在第 0 周和第 2 周接受安慰剂治疗)、160/80 组 (在第 0 周

接受 160 mg HUMIRA 治疗，在第 2 周接受 80 mg HUMIRA 治疗)、80/40 组 (在第 0 周接受 80 mg HUMIRA 治疗，在第 2 周接受 40 mg HUMIRA 治疗)，以及 40/20 组 (在第 0 周接受 40 mg HUMIRA 治疗，在第 2 周接受 20 mg HUMIRA 治疗)。在第 4 周评估临床结果。

在第二项诱导研究 (即 CD-II 研究) 中，将之前的英夫利西单抗疗法失去疗效或者不耐受的 325 例患者随机分为两组，一组在第 0 周接受 160 mg HUMIRA 治疗，在第 2 周接受 80 mg HUMIRA 治疗，另一组在第 0 周和第 2 周接受安慰剂。在第 4 周评估临床结果。

在 CD-III 研究中评估了临床缓解的维持情况。在该研究中，共有 854 例活动性疾病患者接受开放性 HUMIRA 治疗，在第 0 周接受 80 mg，第 2 周接受 40 mg。然后在第 4 周将患者随机分为三组：每隔一周接受 40 mg HUMIRA 组、每周接受 40 mg HUMIRA 组或安慰剂组。整个研究为期 56 周。在第 4 周时，对临床反应 (CDAI 下降 ≥ 70) 患者进行分层和分析，与第 4 周时没有临床反应的患者分开。

#### 临床缓解的诱导

在第 4 周，与接受安慰剂的患者相比，在接受 160/80 mg HUMIRA 治疗的患者中，有更高百分比的患者实现了临床缓解的诱导 (无论患者是从未使用过 TNF 阻滞剂 [CD-I]，还是 infliximab [CD-II] 已失去疗效或者患者不耐受) (见表 12)。

表 12. 研究 CD-I 和 CD-II 中临床缓解的诱导 (患者百分比)

	CD-I		CD-II	
	安慰剂 N=74	HUMIRA 160/80 mg N=76	安慰剂 N=166	HUMIRA 160/80 mg N=159
第 4 周				
临床缓解	12%	36%*	7%	21%*
临床反应	34%	58%**	34%	52%**

临床缓解为 CDAI 评分 < 150；临床反应为 CDAI 评分下降至少 70 分。  
\* p < 0.001，针对 HUMIRA 与安慰剂的比率成对比较  
\*\* p < 0.01，针对 HUMIRA 与安慰剂的比率成对比较

#### 临床缓解的维持

在 CD-III 研究的第 4 周，58% (499/854) 的患者出现了临床反应，初步分析对这些患者进行了评估。在第 26 周和第 56 周时，与安慰剂维持组中的患者相比，在每隔一周给予 40 mg HUMIRA 的维持组内于第 4 周出现临床反应的患者中，有更高比率的患者实现了临床缓解 (参见表 13)。与隔周接受一次 HUMIRA 的治疗组相比，每周接受一次 HUMIRA 的治疗组并未表现出显著更高的缓解率。

表 13. 在 CD-III 中临床缓解的维持 (患者百分比)

	安慰剂	40 mg HUMIRA 隔周一次
	N=170	N=172
第 26 周		
临床缓解	17%	40%*
临床反应	28%	54%*
第 56 周		
临床缓解	12%	36%*
临床反应	18%	43%*

临床缓解为 CDAI 评分 < 150；临床反应为 CDAI 评分下降至少 70 分。  
\* p < 0.001，针对 HUMIRA 与安慰剂的比率成对比较

对于那些在研究中第 4 周实现缓解的患者，接受隔周一次 HUMIRA 治疗的患者比安慰剂维持治疗组患者保持了更长的缓解时间。在直到第 12 周都未出现反应的患者中，12 周之后继续治疗反应不会明显增多。

### 14.6 小儿 Crohn 病

对 192 例中度至重度活动性 Crohn 病 (定义为小儿 Crohn 病活动指数 [PCDAI] 评分 > 30) 小儿患者 (6 至 17 岁) 进行了一项 2 个 HUMIRA 剂量浓度的随机、双盲、52 周临床研究 (研究 PCD-I)。入组患者在过去的两年中对皮质类固醇或免疫调节剂 (如咪唑硫嘌呤、6-巯基嘌呤或甲氨蝶呤) 的治疗反应不佳。对于之前接受过 TNF 阻滞剂的患者，如果之前对该 TNF 阻滞剂已失去反应或不耐受，则可以入组。

患者接受开放性诱导治疗，用药剂量基于体重 (≥ 40 kg 和 < 40 kg)。体重 ≥ 40 kg 的患者接受 160 mg (第 0 周) 和 80 mg (第 2 周)。体重 < 40 kg 的患者接受 80 mg (第 0 周) 和 40 mg (第 2 周)。在第 4 周时，每个体重等级 (≥ 40 kg 和 < 40 kg) 下的患者按照 1:1 比例被随机分组至两个维持给药方案 (高剂量和低剂量) 之一。高剂量是 40 mg，隔周一次 (体重 ≥ 40 kg 的患者) 以及 20 mg，隔周一次 (体重 < 40 kg 的患者)。低剂量是 20 mg，隔周一次 (体重 ≥ 40 kg 的患者) 以及 10 mg，隔周一次 (体重 < 40 kg 的患者)。

在整个研究期间，允许联合使用稳定剂量的皮质类固醇 (泼尼松剂量 ≤ 40 mg/天或等效剂量) 和免疫调节剂 (咪唑硫嘌呤、6-巯基嘌呤或甲氨蝶呤)。

在第12周，允许疾病突然发作（PCDAI自第4周增加 $\geq 15$ ，绝对PCDAI $> 30$ ）的患者以及无反应（连续2次访视[至少间隔2周]的PCDAI没有自基线下降 $\geq 15$ ）的患者进行剂量递增（即从隔周一次设盲给药转换为每周一次设盲给药）；接受剂量递增的患者被视为治疗失败。

在基线，38%的患者在接受皮质类固醇，62%的患者在接受一种免疫调节剂。在44%的患者中，之前TNF阻滞剂已失去疗效或患者不耐受。中位基线PCDAI分数为40。

在192例患者中，188例患者完成了为期4周的诱导期，152例患者完成了为期26周的治疗，124例患者完成了为期52周的治疗。在低维持剂量组中，51% (48/95例) 的患者接受剂量递增，在高维持剂量组中38% (35/93例) 的患者接受剂量递增。

在第4周，28% (52/188例) 的患者处于临床缓解（定义为PCDAI $\leq 10$ ）。

在第26周和第52周评估处于临床缓解（定义为PCDAI $\leq 10$ ）和出现临床反应（定义为PCDAI自基线下降至少15分）的患者比例。

在第26周和第52周，高剂量组处于临床缓解和出现临床反应的患者比例在数值上高于低剂量组（表14）。推荐的维持方案是20 mg，隔周一次（体重 $< 40$  kg的患者）以及40 mg，隔周一次（体重 $\geq 40$  kg的患者）。不推荐每周一次的维持给药方案[参见“剂量和用法” (2.3)]。

表 14.PCD-I 研究的临床缓解和临床反应

	低维持剂量 <sup>†</sup> (20 或 10 mg, 隔周一次) N=95	高维持剂量 <sup>#</sup> (40 或 20 mg, 隔周一次) N=93
<b>第 26 周</b>		
临床缓解 <sup>‡</sup>	28%	39%
临床反应 <sup>§</sup>	48%	59%
<b>第 52 周</b>		
临床缓解 <sup>‡</sup>	23%	33%
临床反应 <sup>§</sup>	28%	42%

<sup>†</sup>低维持剂量为 20 mg，隔周一次（体重 $\geq 40$  kg 的患者）以及 10 mg，隔周一次（体重 $< 40$  kg 的患者）。  
<sup>#</sup>高维持剂量为 40 mg，隔周一次（体重 $\geq 40$  kg 的患者）以及 20 mg，隔周一次（体重 $< 40$  kg 的患者）。  
<sup>‡</sup>临床缓解定义为 PCDAI $\leq 10$ 。  
<sup>§</sup>临床反应定义为 PCDAI 自基线下降至少 15 分。

### 14.7 成人溃疡性结肠炎

针对中度至重度活动性溃疡性结肠炎（按 12 分制的标准计算，Mayo 评分 6 到 12 分，按照从 0 至 3 评分衡量，内窥镜检查亚类评分 2 到 3 分）成人患者，尽管这些患者伴随使用或曾用免疫抑制剂（如皮质类固醇、咪唑硫嘌呤或 6-MP）治疗，在对他们进行的两项随机、双盲、安慰剂对照临床研究（UC-I 和 UC-II 研究）中，评估了 HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumab) 的安全性和有效性。参与这两项研究的患者都未使用过这种 TNF 阻滞剂，但 UC-II 研究中也允许 TNF 阻滞剂已失去疗效或对其不耐受的患者加入。在 UC-II 研究中，40% 的患者此前曾用过另一种 TNF 阻滞剂。

允许伴随使用稳定剂量的氨基水杨酸盐和免疫抑制剂。在 UC-I 和 II 研究中，患者在基线时使用氨基水杨酸盐 (69%)、皮质类固醇 (59%) 和/或咪唑硫嘌呤或 6-MP (37%)。在这两项研究中，92% 的患者接受上述药物中的至少一种。

在这两项研究中，评估了在第8周对临床缓解的诱导（定义为 Mayo 评分 $\leq 2$ ，各亚类评分均不得 $> 1$ ）。在研究 UC-II 中评估了第 52 周的临床缓解和持续临床缓解（定义为在第 8 周和第 52 周均实现临床缓解）。

在 UC-I 研究中，将 390 例从未接受过 TNF 阻滞剂治疗的患者随机分为三个治疗组，进行主要疗效分析。安慰剂组在第 0、2、4 和 6 周接受安慰剂。160/80 组在第 0 周接受 160 mg 和在第 2 周 80 mg HUMIRA，以及 80/40 组在第 0 周接受 80 mg 和在第 2 周 40 mg HUMIRA。第 2 周后，两个 HUMIRA 治疗组的患者均隔周一次接受 40 mg。

在 UC-II 研究中，518 例患者被随机分配接受 HUMIRA（第 0 周 160 mg，第 2 周 80 mg，从第 4 周开始至第 50 周，每隔一周 40 mg）或安慰剂（第 0 周至第 50 周，每隔一周一次）。从第 8 周开始允许逐步减少皮质类固醇的用量。

在 UC-I 和 UC-II 研究中，与接受安慰剂的患者相比，在接受 160/80 mg HUMIRA 治疗的患者中，有更高百分比的患者实现了临床缓解的诱导。在 UC-II 研究中，与接受安慰剂的患者相比，在接受 160/80 mg HUMIRA 治疗的患者中，有更高百分比的患者实现了持续临床缓解（在第 8 周和第 52 周均实现临床缓解）（表 15）。

表 15. UC-I 和 UC-II 研究中临床缓解的诱导和 UC-II 研究中临床缓解的维持 (患者百分比)

	UC-I 研究			UC-II 研究		
	安慰剂 N=130	HUMIRA 160/80 mg N=130	治疗组间差异 (95% CI)	安慰剂 N=246	HUMIRA 160/80 mg N=248	治疗组间差异 (95% CI)
临床缓解的诱导 (在第 8 周实现临床缓解)	9.2%	18.5%	9.3%* (0.9%, 17.6%)	9.3%	16.5%	7.2%* (1.2%, 12.9%)
持续临床缓解 (在第 8 周和第 52 周均实现了临床缓解)	N/A	N/A	N/A	4.1%	8.5%	4.4%* (0.1%, 8.6%)

临床缓解定义为 Mayo 评分 ≤2, 各亚类评分均不得 >1。  
CI=置信区间  
\* p <0.05, 针对 HUMIRA 与安慰剂的比率成对比较

在 UC-I 研究中, 第 8 周时, 在 80/40 mg HUMIRA 治疗组和安慰剂治疗组之间, 未见临床缓解具有统计学意义的显著差异。

在 UC-II 研究中, 第 52 周时, HUMIRA 治疗组处于临床缓解的患者占 17.3% (43/248), 相比之下, 安慰剂治疗组处于临床缓解的患者占 8.5% (21/246) (治疗差异: 8.8%; 95% 置信区间 (CI): [2.8%, 14.5%]; p<0.05)。

在 UC-II 研究中, 在先前使用过 TNF 阻滞剂的患者亚组中, 临床缓解诱导的治疗组间差异低于在整个研究群体中观察到的治疗组间差异; 第 52 周时持续临床缓解和临床缓解的治疗组间差异与在整个研究群体中观察到的类似。在先前使用过 TNF 阻滞剂的患者亚组中, HUMIRA 治疗组实现临床缓解的诱导的患者占 9% (9/98 例), 安慰剂治疗组实现临床缓解的诱导的患者占 7% (7/101 例); HUMIRA 治疗组实现持续临床缓解的患者占 5% (5/98 例), 安慰剂治疗组实现持续临床缓解的患者占 1% (1/101 例)。在先前使用过 TNF 阻滞剂的患者亚组中, 在第 52 周时, 诱导了治疗组实现临床缓解的患者占 10% (10/98 例), 安慰剂治疗组实现临床缓解的患者占 3% (3/101 例)。

#### 14.8 小儿溃疡性结肠炎

针对 93 例中度至重度活动性溃疡性结肠炎 (Mayo 评分为 6 至 12, 内窥镜检查亚类评分为 2 至 3 分, 经中间读数内窥镜镜检查确认) 小儿患者 (5 至 17 岁), 在对他们进行的一项多中心、随机、双盲试验 (研究 PUC-1, NCT02065557) 中评估了 HUMIRA 的安全性和有效性, 这些患者对皮质类固醇和/或免疫调节剂 (如硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤或甲氨蝶呤) 治疗反应不佳或不耐受。在这项研究中, 93 例患者中有 15 例 (16%) 此前使用过 TNF 阻滞剂。允许入组时接受皮质类固醇治疗的患者在第 4 周后逐渐减少皮质类固醇治疗。

77 例患者最初按照 3:2 比例随机分组至两个 HUMIRA 剂量组接受双盲治疗。两个剂量组的患者在第 0 周接受 2.4 mg/kg (最高 160 mg), 在第 2 周接受 1.2 mg/kg (最高 80 mg), 在第 4 周和第 6 周接受 0.6 mg/kg (最高 40 mg)。在第 1 周, 高剂量组还接受了 2.4 mg/kg (最高 160 mg) 的额外剂量。在对研究设计进行修改后, 又有 16 例患者入组并接受了更高剂量的 HUMIRA 开放性治疗。

在第 8 周, 根据部分 Mayo 评分 (PMS; Mayo 评分的一个子集, 不包括内窥镜镜检查部分, 定义为 PMS 减少 ≥2 分且较基线减少 ≥30%) 显示出临床反应的 62 例患者被平均随机分组接受每周一次 0.6 mg/kg (最高 40 mg) (低剂量组) 或每周一次 0.6 mg/kg (最高 40 mg) (高剂量组) 的 HUMIRA 双盲治疗。在修改研究设计之前, 另外 12 例根据 PMS 显示出临床反应的患者被随机分配到安慰剂组。

在为期 52 周的 PUC-1 试验中, 研究的 HUMIRA 高剂量与推荐剂量之间没有预期的临床相关性差异 [参见“剂量和用法”(2.4)、“临床药理学”(12.2)]。

在第 12 周或之后符合疾病发作标准的患者被随机分配接受 2.4 mg/kg (最高 160 mg) 的再诱导剂量或 0.6 mg/kg (最高 40 mg) 的剂量, 然后在第 8 周继续其被随机分配的剂量。

该研究的共同主要终点是在第 8 周达到根据 PMS 确定的临床反应的患者, 在第 8 周达到根据 PMS 确定的临床缓解 (定义为 PMS ≤2 且无单项评分 >1), 以及在第 52 周达到根据 Mayo 评分 (定义为 Mayo 评分 ≤2 且无单项评分 >1) 确定的临床缓解。次要终点包括第 8 周 PMS 反应者在第 52 周达到 Mayo 评分反应 (定义为 Mayo 评分减少 ≥3 分且较基线减少 ≥30%)、第 8 周 PMS 反应者在第 52 周达到内镜改善 (定义为 Mayo 内窥镜镜检查亚类评分 ≤1) 以及第 8 周 PMS 缓解者在第 52 周达到 Mayo 评分缓解。

##### 第 8 周结果

在第 8 周, 高剂量组 60% [28/47 例; 95% 置信区间 (CI): (44%, 74%)] 的患者 (不包括接受开放性高剂量治疗的 16 例患者) 和低剂量组 43% [13/30 例; 95% CI: (25%, 63%)] 的患者达到 PMS 缓解。高剂量组的结果代表了推荐剂量的预期结果 [参见“剂量和用法”(2.4)、“临床药理学”(12.2)]。

##### 第 52 周结果

在第 52 周, 对在第 8 周至第 52 周期间接受双盲安慰剂、接受每周一次 HUMIRA 0.6 mg/kg (最高 40 mg) 或每周一次 HUMIRA 0.6 mg/kg (最高 40 mg) 的患者群体进行终点评估 (表 16)。

表 16. 溃疡性结肠炎小儿患者在第 52 周临床缓解、临床反应和内窥镜改善 (研究 PUC-1)

	安慰剂 <sup>a</sup>	HUMIRA 最高 40 mg (0.6 mg/kg), 每周 一次 <sup>b</sup>	HUMIRA 最高 40 mg (0.6 mg/kg), 每 周一次 <sup>c</sup>
	n/N (%), 95% CI	n/N (%), 95% CI	n/N (%), 95% CI
PMS 反应者在第 8 周达到临床缓解	4/12 (33%) (10%, 65%)	9/31 (29%) (14%, 48%)	14/31 (45%) (27%, 64%)
PMS 反应者在第 8 周达到临床反应	4/12 (33%) (10%, 65%)	19/31 (61%) (42%, 78%)	21/31 (68%) (49%, 83%)
PMS 反应者在第 8 周达到内镜改善	4/12 (33%) (10%, 65%)	12/31 (39%) (22%, 58%)	16/31 (52%) (33%, 70%)
PMS 缓解者在第 8 周达到临床缓解	3/8 (38%) (9%, 76%)	9/21 (43%) (22%, 66%)	10/22 (45%) (24%, 68%)

CI=置信区间

<sup>a</sup> 12 例在第 8 周根据 PMS 显示出临床反应的患者被随机分配接受安慰剂治疗。由于样本量较小, 安慰剂数据的可解释性存在局限性。

<sup>b</sup> 在为期 52 周的 PUC-1 试验期间, 研究的每周一次剂量低于 HUMIRA 的推荐剂量 [参见“剂量和用法”(2.4)]。

<sup>c</sup> 在为期 52 周的 PUC-1 试验中, 研究的 HUMIRA 高剂量与推荐剂量之间没有预期的临床相关性差异。

注: 在第 52 周缺失值的患者或因疾病发作而被随机分配接受再诱导或维持治疗的患者被视为第 52 周终点的无应答者。

#### 14.9 斑块状银屑病

在 1696 例可接受全身性治疗或光线疗法的中度至重度慢性斑块状银屑病 (Ps) 成人受试者中进行的随机、双盲、安慰剂对照研究中评估了 HUMIRA 安全性和疗效。

研究 Ps-I 在三个治疗期评估了 1212 例 ≥10% 体表面积 (BSA) 受累, 医生疾病严重程度整体评估 (PGA) 为至少中度, 且银屑病皮损面积和严重性指数 (PASI) ≥12 的慢性 Ps 受试者。在研究 A 期, 受试者接受了安慰剂或 HUMIRA (第 0 周起始剂量 80 mg, 随后从第 1 周起每周 40 mg)。在治疗 16 周后, 第 16 周实现至少 PASI 75 反应 (定义为 PASI 分数相对于基线至少上升 75%) 的患者进入研究 B 期, 并每周一次接受开放性 40 mg HUMIRA。在开放性治疗 17 周后, 在第 33 周实现至少 PASI 75 反应并在一开始时被分组至 A 期活性治疗的患者在研究 C 期被再次随机分组, 在额外的 19 周中接受每周 40 mg HUMIRA 或安慰剂。在所有治疗组中, 平均基线 PASI 分数均为 19, 医生整体评估分数从“中度”(53%) 至“重度”(41%) 至“极重度”(6%)。

Ps-II 研究评估了随机分配接受 HUMIRA 的 99 例受试者和随机分配接受安慰剂的 48 例受试者, 在这些慢性斑块状银屑病受试者中, ≥10% 体表面积 (BSA) 受累且 PASI ≥12。受试者接受安慰剂或 HUMIRA (第 0 周初始剂量 80 mg, 随后第 1 周至第 16 周每周 40 mg)。在所有治疗组中, 平均基线 PASI 分数均为 21, 基线 PGA 分数从“中度”(41%) 至“重度”(51%) 至“极重度”(8%)。

Ps-I 和 Ps-II 研究在第 16 周评估了在 6 点 PGA 量表上达到疾病“消失”或“轻微”的受试者比例, 以及 PASI 评分自基线降低至少 75% (PASI 75) 的受试者比例 (见表 17 和 18)。

另外, 在 Ps-I 研究中, 还评估了在第 33 周之后及在第 52 周时或第 52 周之前保持 PGA“消失”或“轻微”疾病状态或 PASI 75 反应的受试者比率。

表 17. Ps-I 研究第 16 周的疗效结果 (受试者数量, %)

	HUMIRA 40 mg 隔周	安慰剂
	N=814	N=398
PGA: 清除或轻微*	506 (62%)	17 (4%)
PASI 75	578 (71%)	26 (7%)

\* 清除 = 无斑块隆起、无鳞屑、有或无色素沉着, 或者有或无粉色或红色斑块扩散  
 轻微 = 可能存在但难以确定正常皮肤上是否有轻微的斑块隆起, 表面干燥度增加或降低, 伴有一些白色斑块, 有或无红色斑块

表 18. Ps-II 研究第 16 周的疗效结果 (受试者例数, %)

	HUMIRA 40 mg 隔周	安慰剂
	N=99	N=48
PGA: 清除或轻微*	70 (71%)	5 (10%)
PASI 75	77 (78%)	9 (19%)

\* 清除 = 无斑块隆起、无鳞屑、有或无色素沉着, 或者有或无粉色或红色斑块扩散  
 轻微 = 可能存在但难以确定正常皮肤上是否有轻微的斑块隆起, 表面干燥度增加或降低, 伴有一些白色斑块, 有或无红色斑块

此外, 在 Ps-I 研究中, 接受 HUMIRA、维持 PASI 75 的受试者在第 33 周被重新随机分配接受 HUMIRA (250 例) 或安慰剂 (240 例)。在接受 HUMIRA 治疗 52 周后, 与重新随机分配接受安慰剂的受试者相比, 接受 HUMIRA 治疗的受试者中有更高比例维持了疗效, 这一结论基于针对维持疾病“清除”或“轻微”的医生整体评估 (PGA) (68% 与 28%) 或 PASI 75 (79% 与 43%)。

在一项开放性扩展研究中, 共有 347 例稳定的反应者参加撤药和再治疗评估。至复发时间中值 (降至 PGA“中度”或更差) 大约为 5 个月。在撤药期, 受试者均为转变成脓疱型银屑病或红皮病型银屑病。共有 178 例复发的受试者重新启动了 80 mg HUMIRA 治疗, 随后从第一周开始每隔一周接受 40 mg。在第 16 周, 69% (123/178) 的受试者有 PGA“清除”或“轻微”的反应。

一项随机、双盲研究 (Ps-III 研究) 在 217 例成人受试者中比较了 HUMIRA 与安慰剂的疗效和安全性。该研究中的受试者患有慢性斑块性银屑病, 在 PGA 量表至少为中等严重程度, 指甲病况在 5 分指甲银屑病医师总体评估 (PGA-F) 量表至少为中等严重程度, 目标指甲的改良指甲银屑病严重程度指数 (mNAPSI) 评分  $\geq 8$ , BSA 受累率至少为 10%, 或者 BSA 受累率至少为 5% 且所有指甲的总 mNAPSI 评分  $\geq 20$ 。受试者接受的初始剂量为 80 mg HUMIRA, 随后每隔一周 (起始剂量后一周开始) 接受 40 mg, 或安慰剂治疗 26 周, 然后再进行开放性 HUMIRA 治疗 26 周。本研究评估了在第 26 周取得“清除”或“轻微”评估且 PGA-F 量表至少有 2 级改善的受试者比例以及 mNAPSI 评分从基线改善至少 75% (mNAPSI 75) 的受试者比例。

在第 26 周, HUMIRA 组中达到 PGA-F 终点的受试者比例高于安慰剂组。此外, 在第 26 周, HUMIRA 组达到 mNAPSI 75 的受试者比例高于安慰剂组 (见表 19)。

表 19. 第 26 周时的疗效结果

终点	HUMIRA 40 mg 隔周一次* N=109	安慰剂 N=108
PGA-F: $\geq 2$ 级改善且清除或轻微	49%	7%
mNAPSI 75	47%	3%

\*受试者在第 0 周接受 80 mg HUMIRA, 随后第 1 周开始隔周 40 mg。

在 Ps-III 研究中还评估了指甲疼痛, 并观察指甲疼痛的改善情况。

#### 14.10 化脓性汗腺炎

两项随机、双盲、安慰剂对照研究 (研究 HS-I 和 HS-II) 在 633 例罹患中度至重度化脓性汗腺炎 (HS)、赫利 II 期或 III 期且有至少 3 个脓肿或炎症结节的成人受试者中评估了 HUMIRA 的安全性和疗效。在两项研究中, 受试者接受了安慰剂或 HUMIRA (第 0 周起始剂量 160 mg, 第 2 周 80 mg, 第 4 周至第 11 周每周 40 mg)。受试者每天使用局部消毒剂清洗。研究 HS-II 允许同时使用口服抗生素。

两项研究均在第 12 周评估了化脓性汗腺炎的临床反应 (HiSCR)。HiSCR 定义为脓肿和炎症结节总数比基线减少至少 50%, 其脓肿数量和引流瘘管数量均无增加 (见表 18)。使用 11 点数字评定量表对入组研究时初始基线评分为 3 分以上的患者评估了 HS 相关皮肤疼痛的缓解情况。

在两项研究中, 与接受安慰剂治疗的受试者相比, 接受 HUMIRA 治疗的受试者中有较高比例达到 HiSCR (见表 20)。

表 20. 在中度至重度化脓性汗腺炎受试者中第 12 周时的疗效结果

	HS 研究 I		HS 研究 II*	
	安慰剂	HUMIRA 40 mg 每周一次	安慰剂	HUMIRA 40 mg 每周一次
化脓性汗腺炎临床反应 (HiSCR)	N=154 40 (26%)	N=153 64 (42%)	N=163 45 (28%)	N=163 96 (59%)

\*在研究 HS-II 中, 19.3% 的受试者在研究期间继续接受基线口服抗生素治疗。

在两项研究中, 从第 12 周至第 35 周 (B 期), 已接受 HUMIRA 的受试者被重新随机分配到 3 个治疗组中的 1 个 (HUMIRA 40 mg, 每周一次; HUMIRA 40 mg, 隔周一次或安慰剂)。先前随机分配接受安慰剂的受试者被分配接受 HUMIRA 40 mg, 每周一次 (研究 HS-I) 或安慰剂 (研究 HS-II)。

在研究 B 期, 在两项研究的主要疗效终点之后停止 HUMIRA 治疗的 100 例受试者中, 22 例 (22%) 记录有 HS 发作 (定义为脓肿和炎症结节数量自基线增加  $\geq 25\%$  及至少 2 个其他病变)。

#### 14.11 成人葡萄膜炎

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中开展了两项随机、双盲、安慰剂对照研究 (UV I 和 II), 评估 HUMIRA 的安全性和疗效。患者接受安慰剂或 HUMIRA, 初始剂量为 80 mg, 随后从初始给药后一周开始, 每次 40 mg, 隔周一次。这两项研究的主要疗效终点是“至治疗失败时间”。

治疗失败是一个多组分结果, 定义为出现新发炎症性脉络膜炎和/或炎症性视网膜血管病变、前房 (AC) 细胞分级或玻璃体混浊 (VH) 度增加, 或者最佳矫正视力 (BCVA) 下降。

UV I 研究评估了 217 例接受皮质类固醇治疗 (口服泼尼松, 剂量 10 至 60 mg/天) 的活性葡萄膜炎患者。所有患者在进入研究时都接受标准泼尼松剂量 (60 mg/天), 随后逐渐减量, 第 15 周时完全停用皮质类固醇。

UV II 研究评估了 226 例在基线时接受皮质类固醇治疗 (口服泼尼松, 剂量 10 至 35 mg/天) 以控制病情的非活性葡萄膜炎患者。患者随后逐渐减量, 第 19 周时完全停用皮质类固醇。

#### 临床反应

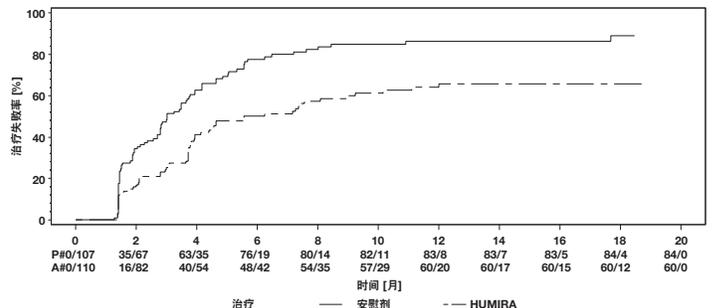
两项研究的结果表明, 与接受安慰剂的患者比较, 接受 HUMIRA 治疗的患者出现治疗失败的风险显著下降。在两项研究中, 主要终点的所有组成部分都对 HUMIRA 和安慰剂组之间的总体差异做出了累积性贡献 (表 21)。

表 21. UV I 和 UV II 研究中的至治疗失败时间

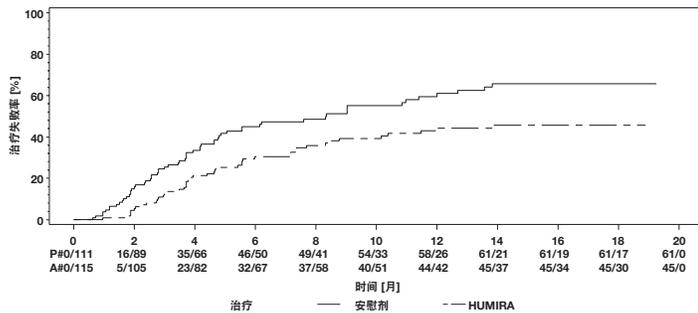
	UV I			UV II		
	安慰剂 (N = 107)	HUMIRA (N = 110)	HR [95% CI] <sup>a</sup>	安慰剂 (N = 111)	HUMIRA (N = 115)	HR [95% CI] <sup>a</sup>
失败 <sup>b</sup> n (%)	84 (78.5)	60 (54.5)	0.50 [0.36, 0.70]	61 (55.0)	45 (39.1)	0.57 [0.39, 0.84]
中位至失败时间 (月) [95% CI]	3.0 [2.7, 3.7]	5.6 [3.9, 9.2]	N/A	8.3 [4.8, 12.0]	NE <sup>c</sup>	N/A

<sup>a</sup> HUMIRA 对比安慰剂的风险比 (HR) (比例风险回归, 以治疗为因数)。  
<sup>b</sup> 研究 UV I 中 6 周时或之后出现的治疗失败或 UV II 研究中 2 周时或之后出现的治疗失败均计数为事件。退出研究的受试者删截至退出时。  
<sup>c</sup> NE = 无法预计。有风险的患者中出现事件的患者数量不到一半。

图 3: 总结 6 周时或之后 (UV I 研究) 或 2 周时或之后 (UV II 研究) 的至治疗失败时间的 Kaplan-Meier 曲线



## 研究 UV I



## 研究 UV II

注：P# = 安慰剂（事件数量/有风险的患数量）；A# = HUMIRA（事件数量/有风险的患数量）。

### 14.12 小儿葡萄膜炎

一项随机、双盲、安慰剂对照研究评估了 HUMIRA 的安全性和疗效，该研究的受试者为 90 例小儿患者。年龄为 2 岁至 <18 岁，患有活动性 JIA 相关非感染性葡萄膜炎（PUV-I）。患者每隔一周接受一次安慰剂或 20 mg adalimumab（体重 <30 kg）或 40 mg adalimumab（体重 ≥30 kg），并接受一剂甲氨蝶呤。在研究开始时允许伴随剂量的皮质类固醇，然后在 3 个月内强制减少外用皮质类固醇。

主要终点是“至治疗失败时间”。确定治疗失败的标准是眼部炎症恶化或持续不改善或眼部合并症恶化。

#### 临床反应

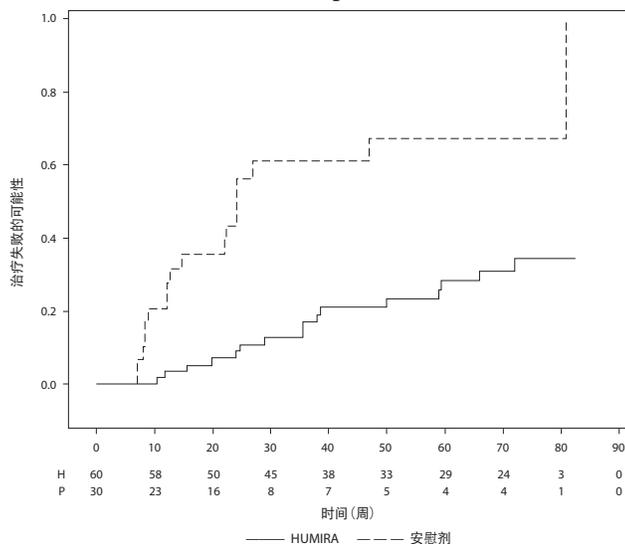
相对于安慰剂，HUMIRA 显著降低治疗失败的风险 75%（HR = 0.25 [95% CI: 0.12, 0.49]）（表 22）。

表 22. 至治疗失败时间分析结果（研究 PUV-I）

	安慰剂 (N=30)	HUMIRA (N=60)	HR (95% CI) <sup>a</sup>
失败 [n(%)]	18 (60%)	16 (26.7%)	0.25 (0.12, 0.49)
中位至失败时间 (周) (95% CI) <sup>b</sup>	24.1 (12.4, 81.0)	NE <sup>c</sup>	

<sup>a</sup> adalimumab 比安慰剂的风险比 (HR) (比例风险回归，以治疗为因素)。  
<sup>b</sup> 根据 Kaplan-Meier 曲线估算。  
<sup>c</sup> NE = 无法预计。有风险的患中出现事件的患者数量不到一半。

图 4: 总结至治疗失败时间的 Kaplan-Meier 曲线（研究 PUV-I）：



## 研究 PUV-I

注：P=安慰剂（有风险的患数量）；H=HUMIRA（有风险的患数量）。

## 15 参考文献

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (SEER) Program. SEER Incidence Crude Rates, 17 Registries, 2000-2007.

## 16 供应规格/储存与处理

HUMIRA® (adalimumab) 以不含防腐剂的无菌、澄清且无色的溶液供应，用于皮下给药。供应以下包装规格。

- HUMIRA 注射笔盒 - 40 mg/0.8 mL**  
 盒装 HUMIRA，盒中有 2 个酒精棉片和 2 个剂量托盘。每个剂量托盘含一支单剂注射笔，内含一支 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的薄壁 ½ 英寸针头，含 40 mg/0.8 mL HUMIRA。针头盖可能含有天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-4339-02。
- HUMIRA 注射笔盒 - 40 mg/0.4 mL**  
 盒装 HUMIRA，盒中有 2 个酒精棉片和 2 个剂量托盘。每个剂量托盘含一支单剂注射笔，内含一支 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的薄壁 ½ 英寸针头，含 40 mg/0.4 mL HUMIRA。黑色针头盖制造材料不含天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-0554-02。
- HUMIRA 注射笔盒 - 80 mg/0.8 mL**  
 盒装 HUMIRA，盒中有 2 个酒精棉片和 2 个剂量托盘。每个剂量托盘含一支单剂注射笔，内含一支 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的薄壁 ½ 英寸针头，含 80 mg/0.8 mL HUMIRA。黑色针头盖制造材料不含天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-0124-02。
- HUMIRA 注射笔 40 mg/0.8 mL - Crohn 病、溃疡性结肠炎或化脓性汗腺炎初始用药套装**  
 盒装 HUMIRA，盒中有 6 个酒精棉片和 6 个剂量托盘（Crohn 病、溃疡性结肠炎或化脓性汗腺炎初始用药套装）。每个剂量托盘含一支单剂注射笔，内含一支 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的 ½ 英寸针头，含 40 mg/0.8 mL HUMIRA。针头盖可能含有天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-4339-06。
- HUMIRA 注射笔 80 mg/0.8 mL - Crohn 病、溃疡性结肠炎或化脓性汗腺炎初始用药套装**  
 盒装 HUMIRA，盒中有 4 个酒精棉片和 3 个剂量托盘（Crohn 病、溃疡性结肠炎或化脓性汗腺炎初始用药套装）。每个剂量托盘含一支单剂注射笔，内含一支 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的薄壁 ½ 英寸针头，含 80 mg/0.8 mL HUMIRA。黑色针头盖制造材料不含天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-0124-03。
- HUMIRA 注射笔 80 mg/0.8 mL 和 40 mg/0.4 mL - 银屑病、葡萄膜炎或青少年化脓性汗腺炎初始用药套装**  
 盒装 HUMIRA，盒中有 4 个酒精棉片和 3 个剂量托盘（银屑病、葡萄膜炎或青少年化脓性汗腺炎初始用药套装）。每个剂量托盘含一支单剂注射笔，内含一支 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的薄壁 ½ 英寸针头，含 80 mg/0.8 mL HUMIRA。其他两个剂量托盘均包含一支单剂注射笔，内含一支 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的薄壁 ½ 英寸针头，含 40 mg/0.4 mL HUMIRA。黑色针头盖制造材料不含天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-1539-03。
- HUMIRA 注射笔 80 mg/0.8 mL - 小儿溃疡性结肠炎初始用药套装（4 支）**  
 盒装 HUMIRA，盒中有 4 个酒精棉片和 4 个剂量托盘（小儿溃疡性结肠炎初始用药套装）。每个剂量托盘含一支单剂注射笔，内含一支 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的薄壁 ½ 英寸针头，含 80 mg/0.8 mL HUMIRA。黑色针头盖制造材料不含天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-0124-04。
- 预装注射器盒 - 40 mg/0.8 mL**  
 盒装 HUMIRA，盒中有 2 个酒精棉片和 2 个剂量托盘。每个剂量托盘含一支单剂 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的 ½ 英寸针头，含 40 mg/0.8 mL HUMIRA。针头盖可能含有天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-3799-02。
- 预装注射器盒 - 40 mg/0.4 mL**  
 盒装 HUMIRA，盒中有 2 个酒精棉片和 2 个剂量托盘。每个剂量托盘含一支单剂 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的薄壁 ½ 英寸针头，含 40 mg/0.4 mL HUMIRA。黑色针头盖制造材料不含天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-0243-02。
- 预装注射器盒 - 20 mg/0.4 mL**  
 盒装 HUMIRA，盒中有 2 个酒精棉片和 2 个剂量托盘。每个剂量托盘含一支单剂 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的 ½ 英寸针头，含 20 mg/0.4 mL HUMIRA。针头盖可能含有天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-9374-02。
- 预装注射器盒 - 20 mg/0.2 mL**  
 盒装 HUMIRA，盒中有 2 个酒精棉片和 2 个剂量托盘。每个剂量托盘含一支单剂 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的薄壁 ½ 英寸针头，含 20 mg/0.2 mL HUMIRA。黑色针头盖制造材料不含天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-0616-02。
- 预装注射器盒 - 10 mg/0.2 mL**  
 盒装 HUMIRA，盒中有 2 个酒精棉片和 2 个剂量托盘。每个剂量托盘含一支单剂 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的 ½ 英寸针头，含 10 mg/0.2 mL HUMIRA。针头盖可能含有天然橡胶胶乳。NDC 编号为

0074-6347-02。

• **预装注射器盒 - 10 mg/0.1 mL**

盒装 HUMIRA，盒中有 2 个酒精棉片和 2 个剂量托盘。每个剂量托盘包含一支单剂 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的薄壁 ½ 英寸针头，含 10 mg/0.1 mL HUMIRA。黑色针头盖制造材料不含天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-0817-02。

• **HUMIRA 预装注射器 80 mg/0.8 mL - 小儿 Crohn 病初始用药套装 (3 支)**

盒装 HUMIRA，盒中有 4 个酒精棉片和 3 个剂量托盘（小儿初始用药套装）。每个剂量托盘包含一支单剂 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的薄壁 ½ 英寸针头，含 80 mg/0.8 mL HUMIRA。黑色针头盖制造材料不含天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-2540-03。

• **HUMIRA 预装注射器 80 mg/0.8 mL 和 40 mg/0.4 mL - 小儿 Crohn 病初始用药套装 (2 支)**

盒装 HUMIRA，盒中有 2 个酒精棉片和 2 个剂量托盘（小儿初始用药套装）。每个剂量托盘包含一支单剂 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的薄壁 ½ 英寸针头，含 80 mg/0.8 mL HUMIRA。其他两个剂量托盘包含一支单剂 1 mL 预装玻璃注射器，带有一个固定的薄壁 ½ 英寸针头，含 40 mg/0.4 mL HUMIRA。黑色针头盖制造材料不含天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-0067-02。

• **单剂机构用小瓶盒 - 40 mg/0.8 mL**

仅供机构用盒装 HUMIRA，盒中有一个单剂玻璃小瓶，含 40 mg/0.8 mL HUMIRA。小瓶瓶塞制造材料不含天然橡胶胶乳。NDC 编号为 0074-3797-01。

**储存和稳定性**

切勿在容器上注明的失效日期后使用。HUMIRA® (adalimumab) 必须在 2°C 到 8°C (36°F 到 46°F) 的条件下冷藏。切勿冷冻。如果已冷冻，即使融化，也不得使用。

避光保存在原始包装盒内，直到给药时为止。

如果需要（例如旅行时），可以将 HUMIRA 避光保存在室温下（最高 77°F [25°C]）长达 14 天。如果 HUMIRA 未在 14 天内使用，应丢弃。将首次从冰箱中取出 HUMIRA 的日期记录在包装盒和剂量托盘上相应的位置上。

不要将 HUMIRA 保存在温度过高或过低之处。

**17 患者咨询信息**

建议患者或护理者仔细阅读经 FDA 批准的患者标签（用药指南和使用说明）。

感染告知患者 HUMIRA 可能会降低其免疫系统对感染的抵抗力。指导患者一旦出现任何感染症状（包括结核病、侵袭性真菌感染和乙型肝炎病毒感染再激活），应务必与医生联系 [参见：“警告和注意事项” (5.1、5.2、5.4)]。

**恶性肿瘤**

应告知患者接受 HUMIRA 治疗期间可能会罹患恶性肿瘤的风险 [参见“警告和注意事项”(5.2)]

**过敏反应**

应告知患者一旦出现严重过敏反应的任何症状，要立即就医。提醒对乳胶过敏的患者，HUMIRA 40 mg/0.8 mL 注射笔以及 40 mg/0.8 mL、20 mg/0.4 mL 和 10 mg/0.2 mL 预装注射器的针头盖可能含有天然橡胶胶乳 [参见“警告和注意事项”(5.3)、“供应规格/储存与处理”(16)]。

**其他疾病**

建议患者如果发现任何疾病（如充血性心力衰竭、神经系统疾病、自身免疫疾病或血细胞减少）的新发或加重体征，应予以报告。建议患者报告任何疑似血细胞减少的症状，如瘀青、出血或持续发热 [参见“警告和注意事项” (5.5、5.6、5.8、5.9)]。

**注射技术说明**

告知患者，首次注射应在合格专业医护人员的监督下进行。如果将由患者或护理者注射 HUMIRA，则应让他们先学习注射技术，并评定其皮下注射能力，以确保 HUMIRA 的正确给药 [参见《使用说明》]。

对于将使用 HUMIRA 注射笔的患者，告诉他们：

- 按下紫红色激活按钮时，会听到响亮的“咔嚓”一声。响亮的咔嚓声表示开始注射。
- 必须一直将 HUMIRA 注射笔顶在捏挤隆起的皮肤上，直到注射完所有药物为止。这最多需要 15 秒钟。
- 当黄色标记完全显示在窗口中且停止移动时，便可知注射已完成。

指导患者立即将用过的针头及注射器或用过的注射笔丢入经 FDA 认证的利器处置盒中。指导患者不要将松动的针头和注射器或注射笔丢入生活垃圾中。指导患者，如果他们没有经 FDA 认证的利器处置盒，也可以使用由硬塑料制成的家用容器，应配有严密的防穿刺盖，使利器无法露出。使用时，应直立稳固，防渗漏，并应正确标有“容器内含有危险废物”的警告。

指导患者，当利器处置盒快装满时，请按照社区的有关处理办法处理利器处置盒。指导患者，所在州或地方法规可能有有关用过的针头和注射器的处置规定。鼓励患者访问 FDA 网站<http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>，以了解所在州发布的有关安全处置利器的详细信息以及处置利器的具体信息。

指导患者不要将他们用过的利器处置盒丢入生活垃圾中，除非他们的社区有关规定允许这样做。指导患者不要回收他们使用过的利器处置盒。

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064, U.S.A.

美国许可证号 1889

参考资料编号：20083870 2/2024

LAB-10981 ENGLISH MASTER

LAB-10986 CHINESE MASTER

abbvie

**用药指南**  
**HUMIRA® (Hu-MARE-ah)**  
**(adalimumab)**  
**针剂，仅限皮下用药**

首次使用 HUMIRA 前以及每次续药时，请阅读药品随附的《用药指南》。其中可能包含新的信息。本《用药指南》不能取代您与医生讨论您的病情或治疗。

**关于 HUMIRA，我应该了解的最重要信息是什么？**

HUMIRA 是一种影响免疫系统的药物。HUMIRA 可降低免疫系统对感染的抵抗力。**已有使用 HUMIRA 的患者出现过严重感染。这些严重感染包括结核病 (TB)，以及病毒、真菌或细菌扩散到身体各处引起的感染。已有死于此类感染的病例。**

- 在开始使用 HUMIRA 之前，您的医生应先对您进行结核病检查。
- 在接受 HUMIRA 治疗期间，医生应密切观察您是否出现结核病的体征和症状。

如果您有任何感染，除非医生同意，否则您不能开始使用 HUMIRA® (adalimumab)。

**在开始使用 HUMIRA 之前，如果有以下情况，请告知您的医生：**

- 认为您有感染或有感染症状，比如：
  - 发热、出汗或发冷
  - 皮肤发热、发红或疼痛，或身体有疮口
  - 肌肉疼痛
  - 腹泻或胃痛
  - 咳嗽
  - 小便灼痛或小便次数超出正常
  - 呼吸短促
  - 感觉非常劳累
  - 痰中带血
  - 体重下降
- 正在治疗感染。
- 有多种感染或者有复发性感染。
- 患有糖尿病。
- 患有结核病，或曾密切接触过结核病患者。
- 出生于、居住在或去过结核病风险较高的国家。如果自己不确定，请向医生咨询。

- 居住或曾居住在某些种类真菌感染（组织胞浆菌病、球孢子菌病或芽生菌病）风险增高的地区（如美国的俄亥俄州及密西西比河流域）。如果使用 HUMIRA® (adalimumab)，这些感染可能出现或加重。如果您不知道是否曾在常见这些感染的地区居住过，请咨询您的医生。
- 患有或曾患有乙型肝炎。
- 使用恩瑞舒（阿巴西普）、安络定（阿那白滞素）、RITUXAN（利妥昔单抗）、依木兰（硫唑嘌呤）或 PURINETHOL（6-巯基嘌呤，6-MP）药物。
- 即将接受重大手术。

**在开始使用 HUMIRA 后，如果您有感染或任何感染指征，请立即致电您的医生。**

HUMIRA 可能会使您更易受感染或加重已有感染。

**癌症**

- 对使用 TNF 阻滞剂（包括 HUMIRA）的儿童和成人患者来说，罹患癌症的几率可能会增加。
- 已有使用 TNF 阻滞剂的儿童、青少年以及年轻成人罹患罕见类型的癌症的病例。
- 类风湿性关节炎 (RA) 患者，尤其是较严重的 RA 患者，可能有较高的机会罹患一种叫淋巴瘤的癌症。
- 如果您使用 TNF 阻滞剂（包括 HUMIRA® [adalimumab] 在内），您罹患两种类型的皮肤癌（基底细胞和鳞状细胞皮肤癌）的机会可能会增加。如果加以治疗，这些类型的癌症一般不会对生命构成威胁。如果您有肿块或经久不愈的疮口，请告知医生。
- 有些接受 TNF 阻滞剂（包括 HUMIRA 在内）的人出现一种罕见类型的癌症，称为肝脾 T 细胞淋巴瘤。这类癌症经常会导致死亡。这些患者大多数是男性青少年或年轻男性成人。另外，大部分患者当时还在采用另一种称为依木兰（硫唑嘌呤）或 PURINETHOL（6-巯基嘌呤，6-MP）的药物进行治疗 Crohn 病或溃疡性结肠炎。

## 什么是 HUMIRA?

HUMIRA 是一种称为肿瘤坏死因子 (TNF) 阻滞剂的药物。HUMIRA® (adalimumab) 用于:

- 减轻以下疾病的体征和症状:
  - **成人中度至重度类风湿性关节炎 (RA)**。HUMIRA 可单独使用, 也可与甲氨蝶呤或某些其它药物联合使用。
  - **2 岁及以上儿童中度至重度多关节型幼年特发性关节炎 (JIA)**。HUMIRA 既可单独使用, 又可与甲氨蝶呤联合使用。
  - **成人银屑病关节炎 (PsA)**。HUMIRA 可单独使用或与某些其它药物联合使用。
  - **成人强直性脊柱炎 (AS)**。
  - **12 岁及以上的中度至重度化脓性汗腺炎 (HS) 患者**。
- **治疗成人和 6 岁及以上儿童中度至重度 Crohn 病 (CD)**。
- **治疗成人和 5 岁及以上儿童溃疡性结肠炎 (UC)**。尚未确定 HUMIRA 对 TNF 阻滞剂药物已失去疗效或不耐受的患者是否对其有效。
- **用于具有如下特征的成人中度至重度慢性 (持续很长时间) 斑块状银屑病 (Ps) 患者的治疗:** 身上多个部位有银屑病, 并可能会从注射剂或服用丸剂 (全身性治疗) 或光线疗法 (单用紫外线辐射治疗或紫外线加丸剂) 中受益。
- **治疗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和 2 岁及以上儿童**。

## 在开始使用 HUMIRA 前, 我应告诉医生哪些事项?

HUMIRA 可能不适合您。在开始使用 HUMIRA 前, 请告诉医生与您的疾病有关的所有信息, 包括以下可能情况:

- 存在感染。请参阅“关于 HUMIRA, 我应该了解的最重要信息是什么?”
- 现患有或曾患有癌症。
- 任何麻木或刺痛现象, 或患神经系统疾病, 如多发性硬化症或吉兰-巴雷综合征。
- 现患有或曾患有心力衰竭。
- 近期接种过或正准备接种疫苗。在使用 HUMIRA® (adalimumab) 期间您可以接种除活疫苗外的其它疫苗。儿童在开始 HUMIRA 治疗之前, 应先接受所有应接种的疫苗。
- 对橡胶或乳胶过敏。如果您对橡胶或乳胶过敏, 请告诉医生。

- HUMIRA 注射笔 40 mg/0.8 mL、HUMIRA 40 mg/0.8 mL 预装注射器、HUMIRA 20 mg/0.4 mL 预装注射器和 HUMIRA 10 mg/0.2 mL 预装注射器的针头盖上可能含有天然橡胶或乳胶。
- HUMIRA 注射笔 80 mg/0.8 mL、HUMIRA 80 mg/0.8 mL 预装注射器、HUMIRA 注射笔 40 mg/0.4 mL、HUMIRA 40 mg/0.4 mL 预装注射器、HUMIRA 20 mg/0.2 mL 预装注射器、HUMIRA 10 mg/0.1 mL 预装注射器的黑色针头盖和 HUMIRA 机构用药瓶的瓶塞的制造材料不含天然橡胶或胶乳。
- 对 HUMIRA® (adalimumab) 或其中任何成份过敏。请参见本《用药指南》结尾部分的 HUMIRA 成份表。
- 已怀孕或计划怀孕、正在哺乳或计划哺乳。在怀孕或哺乳期间, 您和您的医生应决定您是否应使用 HUMIRA。
- 有宝宝并且您在怀孕期间使用了 HUMIRA。在您的宝宝接种任何疫苗之前, 请告诉宝宝的医生您在怀孕期间使用了 HUMIRA。

**告诉医生您正在使用的所有药物, 包括处方药与非处方药、维生素和草药补充剂。**

**如果您正在使用下列药物, 尤其要告知您的医生:**

- 恩瑞舒 (阿巴西普)、安络定 (阿那白滞素)、类克 (英夫利西单抗)、恩利 (依那西普)、希敏佳 (培塞利珠单抗)、欣普尼 (戈利木单抗), 您不应该使用 HUMIRA。
- RITUXAN (利妥昔单抗)。如果您近期服用了 RITUXAN (利妥昔单抗), 医生可能不会允许您使用 HUMIRA。
- 依木兰 (硫唑嘌呤) 或 PURINETHOL (6-巯基嘌呤, 6-MP)。

**把自己所使用的药物列出一份清单, 每次开新药时向您的医生和药剂师提供这份清单。**

## 我应如何使用 HUMIRA?

- HUMIRA® (adalimumab) 通过皮下注射给药。医生会告诉您多长时间注射一次 HUMIRA 注射频率取决于您的病情。**请遵照处方规定注射 HUMIRA，切勿擅自提高注射频率。**
- 请参见盒内的《使用说明》，获得有关准备和注射 HUMIRA® (adalimumab) 的正确方法的全面指导。
- 在自行注射之前，请确保您已经得到如何注射 HUMIRA 的指导。如果您对自行注射有任何疑问，您可以致电您的医生或 1-800-4HUMIRA (1-800-448-6472)。您认识的人在获得如何准备和注射 HUMIRA 的指导后，也可以帮您注射。
- 在您已经观摩了正确的注射方法之前，**请勿尝试自行注射 HUMIRA。**如果医生认为您或者护理者或许能够在家给您注射 HUMIRA，你们应接受有关正确准备和注射 HUMIRA 方法的培训。
- 除非获得医生同意，否则切勿错过 HUMIRA 用药。如果忘了注射 HUMIRA，请在记起后尽快注射。然后，下一次注射按照原时间表进行。这样便可以重新按计划用药。如果不确定注射 HUMIRA 的时间，请联系您的医生或药剂师。
- 如果使用了超过处方剂量的 HUMIRA，请联系医生。

## HUMIRA 可能有哪些副作用?

HUMIRA 可能引起严重副作用，包括：

**请参阅“关于 HUMIRA，我应该了解的最重要信息是什么？”**

- **严重感染。**  
您的医生将对您进行身体检查看您是否罹患结核病，还会进行结核病测试。如果您的医生认为您存在罹患结核病的风险，那么在开始使用 HUMIRA® (adalimumab) 治疗之前以及使用 HUMIRA 治疗期间，您可能会需要接受抗结核药物治疗。即使您的结核病测试呈阴性，您的医生也应在您使用 HUMIRA 期间，仔细监测您是否存在结核感染。已有在使用 HUMIRA 之前的结核皮肤试验呈阴性的患者后来罹患了活动性结核。在使用 HUMIRA 期间或之后，如果您有以下任何一种症状，请告知医生：
  - 久咳不愈
  - 体重下降
  - 低热
  - 脂肪和肌肉减少（消瘦）
- **血液中携带有乙肝病毒的患者发生乙型肝炎感染。**  
如果您携带乙肝病毒（一种影响肝脏的病毒），病毒会在您使用 HUMIRA® (adalimumab) 时活化。在您

开始 HUMIRA 治疗之前、治疗期间、以及停止治疗后数月内，您的医生应对您进行血液检验。如果您出现以下任何一种可能的乙型肝炎感染症状，请告知医生：

- 肌肉疼痛
  - 感觉非常劳累
  - 尿色深
  - 皮肤或眼睛发黄
  - 食欲不振
  - 呕吐
  - 陶土色大便
  - 发热
  - 发冷
  - 胃部不适
  - 皮疹
- **过敏反应。**使用 HUMIRA 的人可能发生过敏反应。如果出现任何这些严重过敏反应症状，请致电您的医生或立即就医：
    - 荨麻疹
    - 脸部、眼部、嘴唇或嘴巴肿胀
    - 皮疹
  - **神经系统问题。**神经系统问题的体征和症状包括麻木或刺痛、视力障碍、四肢无力以及晕眩。
  - **血液问题。**身体可能没有造出足够的血细胞帮助抵抗感染或帮助止血。症状包括持续发热、极易瘀血或出血，或者面色十分苍白。
  - **新发心力衰竭或原有心力衰竭加重。**如果在使用 HUMIRA® (adalimumab) 期间，出现新发不断加重的心脏衰竭症状，**请立即致电您的医生**，这些症状包括：
    - 呼吸急促
    - 踝部或脚部肿胀
    - 体重突然增加
  - **免疫反应（包括狼疮样综合征）。**症状包括胸部持久不适或疼痛、呼吸短促、关节痛、面颊或手臂出现皮疹而且在阳光下更加严重。停用 HUMIRA® (adalimumab) 后症状可能会改善。
  - **肝脏问题。**使用 TNF 阻滞剂药物的人中可能出现肝脏问题。这些问题可能导致肝功能衰竭和死亡。如果出现以下任何一种症状，请立即打电话给您的医生：
    - 感觉非常劳累
    - 皮肤或眼睛发黄
    - 食欲不振或呕吐
    - 胃部（腹部）右侧疼痛

- **银屑病。**一些使用 HUMIRA 的人会出现新发银屑病或已有银屑病加重。如果您出现红色鳞状斑块或充满脓液的凸起肿块，请告知您的医生。您的医生可能决定停止您的 HUMIRA 治疗。

**如果您出现任何上述症状，请致电您的医生或立即就医。可能会停止您的 HUMIRA 治疗。**

#### **HUMIRA 的常见副作用包括：**

- 注射部位反应：发红、皮疹、肿胀、瘙痒或淤青。几天后这些症状通常会自行消失。如果您的注射部位周围的疼痛、发红或肿胀在几天后并未消失或情况加重，请立即致电您的医生。
- 上呼吸道感染（包括鼻窦感染）。
- 头痛。
- 皮疹。

这些并不是 HUMIRA® (adalimumab) 的全部可能的副作用。如果您有任何困扰您的副作用或副作用长久不愈，请告知您的医生。有关更多信息，请询问您的医生或药剂师。

致电您的医生，询问有关副作用的医学建议。您可致电 1-800-FDA-1088 向美国食品药品监督管理局 (FDA) 报告副作用。

#### **我应如何存储 HUMIRA？**

- 将 HUMIRA 存储在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 的冰箱中。使用前，将 HUMIRA 一直放在原包装盒中储存，以避光保存。
- **切勿冷冻 HUMIRA。**如果 HUMIRA 已冷冻，即使融化，也不得使用。
- 冷藏的 HUMIRA 可在 HUMIRA 包装盒、剂量托盘、注射笔或预装注射器上标注的保质期之前使用。请勿使用过期的 HUMIRA。
- 如果需要，比如在旅游时，也可将 HUMIRA 存储于最高 25°C (77°F) 的室温下最长 14 天。使用前，将 HUMIRA 一直放在原包装盒中储存，以避光保存。
- 如果 HUMIRA® (adalimumab) 存储在室温下，但并未在 14 天内使用，则请丢弃。
- 将首次从冰箱中取出 HUMIRA 的日期记录在包装盒和剂量托盘上相应的位置上。
- 不要将 HUMIRA 保存在温度过高或过低之处。
- 如果药液浑浊、变色或者其中出现絮状物或颗粒，请勿使用注射笔或预装注射器。
- 请勿掉落或碾压 HUMIRA。预装注射器是玻璃制品。

**将 HUMIRA、注射用品和所有其他药物置于远离儿童的地方。**

#### **有关 HUMIRA 的安全和有效使用的一般信息。**

有时会出于《用药指南》中所列目的以外的目的开处药物。请勿将 HUMIRA 用于治疗处方之外的疾病。请勿将 HUMIRA 给予其他人，即使他们的病情与您相同。这样可能会伤害他们。

本用药指南概括了有关 HUMIRA 的最重要信息。如果您想了解更多信息，请咨询您的医生。您可以要求药剂师或医生提供为医务人员编写的 HUMIRA® (adalimumab) 信息。

#### **HUMIRA 中包含哪些成份？**

**活性成份：**adalimumab

HUMIRA 注射笔 40 mg/0.8 mL、HUMIRA 40 mg/0.8 mL 预装注射器、HUMIRA 20 mg/0.4 mL 预装注射器、HUMIRA 10 mg/0.2 mL 预装注射器和 HUMIRA 40 mg/0.8 mL 机构用小瓶：

**非活性成份：**一水柠檬酸、二水合磷酸氢二钠、甘露醇、磷酸二氢钠、聚山梨醇酯 80、氯化钠、柠檬酸钠和注射用水。必要时添加氢氧化钠调整 pH 值。

HUMIRA 注射笔 80 mg/0.8 mL、HUMIRA 80 mg/0.8 mL 预装注射器、HUMIRA 注射笔 40 mg/0.4 mL、HUMIRA® (adalimumab) 40 mg/0.4 mL 预装注射器、HUMIRA 20 mg/0.2 mL 预装注射器以及 HUMIRA 10 mg/0.1 mL 预装注射器

**非活性成份：**甘露醇、聚山梨醇酯 80 和注射用水。

制造商：

AbbVie Inc.,  
North Chicago, IL 60064, U.S.A.

欲了解更多信息，请访问 [www.HUMIRA.com](http://www.HUMIRA.com)，或者您可以注册患者支持计划，请致电 1-800-4HUMIRA (1-800-448-6472)。

美国许可证号 1889

该用药指南已获得美国食品药品监督管理局的批准。

修订日期：2021 年 02 月

参考资料编号：20066566

LAB-10981 ENGLISH MASTER

LAB-10986 CHINESE MASTER

abbvie