核准日期：2023 年 08 月 15 日
修改日期：2023 年 08 月 17 日，2024 年 01 月 11 日

托莱西单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：托莱西单抗注射液
商品名称：信必乐
英文名称：Tafolecimab Injection
汉语拼音：Tuolaixi Dankang Zhusheye

【成份】

活性成分：托莱西单抗

结构式：托莱西单抗为重组全人源抗前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（PCSK-9）单克隆抗体（IgG2 型），包括两条重链和两条轻链，通过二硫键共价连接。两条重链 Fc 恒定区的 C_H2 结构域内，各含有一个 N- 糖基化位点。

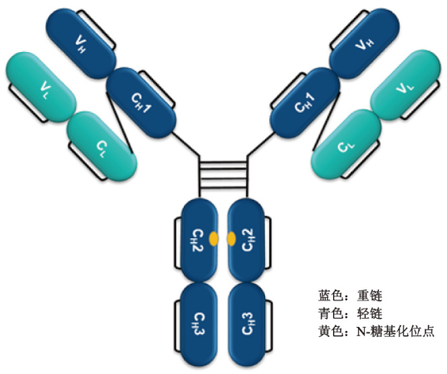


图 1. 托莱西单抗结构示意图

分子式：$C_{6442}H_{9940}N_{1720}O_{2012}S_{44}$

分子量：147.9 kDa

辅料：组氨酸、精氨酸、山梨醇、聚山梨酯 80、稀盐酸。

【性状】

本品为澄清至微乳光，无色至微黄色液体，无异物。

【适应症】

在控制饮食的基础上，与他汀类药物、或者与他汀类药物及其他降脂疗法联合用药，用于在接受中等剂量或中等剂量以上他汀类药物治疗，仍无法达到低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）目标的原发性高胆固醇血症（包括杂合子型家族性和非家族性高胆固醇血症）和混合型血脂异常的成人患者，以降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、总胆固醇（TC）、载脂蛋白 B（ApoB）水平。

【规格】

150 mg（1ml）/ 支（预充式自动注射笔）

【用法用量】

用法

采用一次性预充式自动注射笔，在腹部进行皮下注射。

建议轮换注射部位。

不应在活动性皮肤疾病或损伤（例如晒伤、皮疹、发炎或皮肤感染）部位注射本品。

不得在同一注射部位同时注射本品与其他注射用药物。

未进行相容性研究，因此勿将本品与其他药品混合。

使用前，根据使用说明，向患者和 / 或护理人员提供有关如何准备和注射本品的适当培训，包括无菌技术。告知患者和 / 或护理人员每次使用本品均应阅读并遵守使用说明。

给药前，应目检是否存在颗粒物或变色情况。如果溶液变色或出现可见颗粒物，不得使用。

使用前，应将预充式自动注射笔放置在室温至少 30 分钟，使其恢复至室温。

使用后，将预充式自动注射笔放入防刺穿容器内，并按照当地（国家）法规处理。切勿回收容器。将容器置于儿童无法触及之处。

告知患者和 / 或护理人员不得重复使用预充式自动注射笔，并就使用后的安全丢弃方式提供指导。

用量

本品的推荐剂量为 150 mg，每 2 周一次；450 mg，每 4 周一次；或 600 mg，每 6 周一次。

如果在相应给药方案下错过一次给药，评估错过用药时间，进行后续治疗：

治疗方案	错过用药时间	后续治疗建议
150 mg，每 2 周一次	≤ 7 天	立即治疗，并继续使用之前的用药时间表。
	>7 天	立即治疗，并基于本次治疗时间重新计划后续给药时间表。
450 mg，每 4 周一次；600 mg，每 6 周一次	≤ 14 天	立即治疗，并继续使用之前的用药时间表。
	>14 天	立即治疗，并基于本次治疗时间重新计划后续给药时间表。

特殊人群：

儿童患者

尚无 18 岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性数据。

老年患者

在老年（≥ 65 岁）与年轻（< 65 岁）患者中的安全性和疗效数据未显示出明显差异，如需使用，无需调整剂量。

肝功能不全

轻度或中度肝功能不全患者无需进行剂量调整。尚无在重度肝功能不全患者中的数据。

肾功能不全

轻度或中度肾功能不全患者无需进行剂量调整。尚无在重度肾功能不全患者中的数据。

【不良反应】

下文描述的安全性数据基于四项随机双盲安慰剂对照研究（三项 III 期关键注册研究，一项 II 期研究），共 1091 例原发性高胆固醇血症患者接受了托莱西单抗治疗，包括 773 例患者暴露了 6 个月以及 316 例患者暴露了 1 年（中位持续治疗时间为 35.6 周），其中 93.5% 的患者合并高危或极高危心血管风险，59.4% 的患者为混合型血脂异常。人群平均年龄为 56.3 岁（范围：21-76 岁），22.8% 的患者年龄≥ 65 岁，36.0% 为女性，所有患者均为中国人，96.7% 为汉族。

一项为期 48 周的对照研究中的不良反应

在一项为期 48 周的双盲、随机、安慰剂对照研究（CREDIT-1）中，411 名患者接受了托莱西单抗治疗，其中 209 名接受了 450 mg 托莱西单抗每四周 1 次皮下给药，202 名接受了 600 mg 托莱西单抗每六周 1 次皮下给药。平均年龄为 57.8 岁（范围：31-74 岁），24.6% 的患者年龄≥ 65 岁，33.6% 为女性，所有患者均为中国人，95.1% 为汉族。CREDIT-1 研究中，托莱西单抗组发生率≥ 2%，且频率高于安慰剂组的不良反应见**表 1**。

表 1. 48 周的对照研究中，托莱西单抗组发生率≥ 2%，且频率高于安慰剂组的不良反应

合并术语	托莱西单抗 (N=411)	安慰剂 (N=203)
上呼吸道感染	46 (11.2%)	21 (10.3%)
尿路感染	45 (10.9%)	21 (10.3%)
注射部位反应 *	30 (7.3%)	5 (2.5%)
关节痛	18 (4.4%)	8 (3.9%)
背痛	16 (3.9%)	1 (0.5%)
腹泻	12 (2.9%)	4 (2.0%)
肌痛	11 (2.7%)	2 (1.0%)
头痛	9 (2.2%)	3 (1.5%)

包括 CIBI306B301（CREDIT-1）part 2 研究中使用托莱西单抗或安慰剂的患者。

* 注射部位反应包括注射部位出血、注射部位反应、注射部位痛、注射部位瘙痒、注射部位皮疹、注射部位硬结、注射部位红斑、注射部位结节、注射部位肿胀、注射部位荨麻疹、注射部位超敏、注射部位青肿。

四项为期 12 周或 16 周的对照研究中的不良反应

在四项为期 12 周或 16 周的双盲、随机、安慰剂对照的研究汇总中，双盲期 483 名患者接受了托莱西单抗治疗，其中 52 名患者接受 150 mg 托莱西单抗每两周 1 次皮下给药，292 名患者接受 450 mg 托莱西单抗每四周 1 次皮下给药，56 名患者接受 600 mg 托莱西单抗每六周 1 次皮下给药。平均年龄为 55.6 岁（范围：21-76 岁），19.0% 的患者年龄≥ 65 岁，36.9% 为女性，所有患者均为中国人，98.8% 为汉族。为期 12 周或 16 周的对照研究中，托莱西单抗组发生率≥ 1%，且频率高于安慰剂组的不良反应见**表 2**。

表 2. 12 周或 16 周的对照研究中，托莱西单抗组发生率≥ 1%，且频率高于安慰剂组的不良反应

合并术语	托莱西单抗 (N=483)	安慰剂 (N=214)
上呼吸道感染	40 (8.3%)	12 (5.6%)
注射部位反应 *	21 (4.3%)	3 (1.4%)
尿路感染	20 (4.1%)	8 (3.7%)
关节痛	10 (2.1%)	0
头晕	8 (1.7%)	3 (1.4%)
高血压	7 (1.4%)	2 (0.9%)
鼻咽炎	7 (1.4%)	1 (0.5%)
乏力	5 (1.0%)	1 (0.5%)
咳嗽	5 (1.0%)	2 (0.9%)
咽炎	5 (1.0%)	2 (0.9%)

包括 CIBI306B101、CIBI306B201（CREDIT-4）、CIBI306B301（CREDIT-1）part 1 和 CIBI306C301（CREDIT-2）研究中使用托莱西单抗或安慰剂的患者。

* 注射部位反应包括注射部位丘疹、注射部位出血、注射部位反应、注射部位变色、注射部位痛、注射部位瘙痒、注射部位皮疹、注射部位硬结、注射部位红斑、注射部位肿胀。

特定不良反应描述

下列描述的不良反应来源于一项 12/16 周（CREDIT-1 part 1）和 48 周（CREDIT-1 part 2）的双盲研究和三项 12 周的双盲研究的汇总。在该四项研究汇总中，托莱西单抗的平均和中位暴露持续时间分别为 28.8 周和 16.0 周。

注射部位反应

分别有 5.7% 的托莱西单抗治疗的患者以及 1.9% 的安慰剂治疗的患者发生了注射部位反应，常见的注射部位反应为注射部位出血（托莱西单抗和安慰剂分别为 1.7% 和 0.7%）和注射部位红斑（1.0% 和 0%）。托莱西单抗组多数注射部位反应为轻度，持续时间短暂，无重度注射部位反应发生。

过敏反应

分别有 2.0% 的托莱西单抗治疗的患者以及 2.0% 的安慰剂治疗的患者发生了过敏反应。最常见的过敏反应为荨麻疹（托莱西单抗和安慰剂分别为 0.7% 和 0.2%）。

肌痛

分别有 1.8% 的托莱西单抗治疗的患者以及 1.4% 的安慰剂治疗的患者发生了肌痛。均为轻中度，持续时间短暂，无横纹肌溶解发生。

导致停药的不良反应

托莱西单抗治疗的患者因不良反应永久停药的比例为 0.2%，不良反应为注射部位反应。托莱西单抗治疗的患者因不良反应暂时停药的比例为 0.2%，不良反应为上呼吸道感染和血压升高。安慰剂治疗的患者未发生因不良反应导致的永久或暂时停药的情况。

免疫原性

所有治疗性蛋白均有发生免疫原性的可能。免疫原性的检测高度依赖于检测方法的灵敏度、特异性及药物耐受水平。此外，抗药抗体（ADA）发生率还受其它多种因素的影响，这包括检测方法、样本处理、样本采集时间、药物联用及疾病状况等。因此，将托莱西单抗的抗药抗体发生率与其他药品的抗体发生率进行比较可能具有误导性。

本品采用的是电化学发光法检测人血清中托莱西单抗的抗药抗体。对于抗药抗体阳性的血清标本将继续检测是否为中和抗体（NAb）。

在托莱西单抗的 I-III 期研究中，共分析了 1080 例可评估患者的免疫原性。托莱西单抗的治疗期抗药抗体阳性率为 10.9%（抗药抗体应答的滴度较低），中和抗体阳性率为 1.2%，临床研究结果表明：免疫原性对患者使用托莱西单抗治疗后的人体药代动力学、临床疗效和临床安全性没有影响。

【禁忌】

已知对托莱西单抗活性成份或其中的任何辅料成份过敏。

【注意事项】

过敏反应

在接受托莱西单抗治疗的患者中已报道了过敏反应（例如皮疹、荨麻疹）。如果发生严重过敏反应的体征或症状，须终止托莱西单抗的治疗，根据标准治疗方案进行治疗，并进行监测，直至症状和体征缓解。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

尚无妊娠女性使用本品的数据。托莱西单抗是一种重组 IgG2 抗体，因此预期可透过胎盘屏障。托莱西单抗在 SD 大鼠胚胎 - 胎仔发育毒性研究中，300 mg/kg 下托莱西单抗对怀孕母体未见明显不良反应，但该剂量下托莱西单抗对胎仔骨骼发育具有轻微的延迟作用，其暴露水平相当于人体 600 mg 每 6 周一次的 21 倍；而在新西兰白兔胚胎 - 胎仔发育毒性研究中，120 mg/kg 下的托莱西单抗对怀孕母体及胚胎 - 胎仔发育未见明显不良反应，其暴露水平相当于人体 600 mg 每 6 周一次的 24 倍；在 SD 大鼠围产期毒性研究中，100 mg/kg 下的托莱西单抗对 F0 代雌鼠分娩、哺乳，F1 代仔鼠生长发育、神经行为发育及生殖能力和 F2 代仔鼠存活未见明显不良反应，其暴露水平相当于人体 600 mg 每 6 周一次的 89 倍。不建议在妊娠期间使用本品，除非妇女的临床状况需要使用托莱西单抗进行治疗。

与他汀类药物联合治疗

他汀类药物禁用于妊娠妇女。请参见各自的现行处方信息。

哺乳

尚不清楚托莱西单抗是否经人乳分泌。人免疫球蛋白 G（IgG）经人乳分泌，特别是初乳；不建议哺乳期妇女在此期间使用本品。在哺乳的其余期间，预计暴露量较低。在 SD 大鼠围产期毒性研究中，在哺乳期第 14 天给药后 24 h 左右，母鼠乳汁中可检出一定水平的托莱西单抗，提示药物在母鼠体内可以进入乳汁并通过乳汁排泄。由于托莱西单抗对母乳喂养婴儿的影响未知，因此在此期间，应考虑停止哺乳或停用本品。

与他汀类药物联合治疗

他汀类药物禁用于哺乳期妇女。请参见各自的现行处方信息。

【儿童用药】

尚未确定托莱西单抗在儿童患者中的安全性和疗效。

【老年用药】

在三项 III 期随机对照临床试验中，188 例接受托莱西单抗的患者年龄≥ 65 岁，658 例患者年龄 <65 岁。在整体安全性和疗效方面，未在年龄≥ 65 岁和 <65 岁的患者中发现显著差异。因此无需对老年患者进行剂量调整。

【药物相互作用】

尚未开展正式的药物相互作用研究。

基于群体药代动力学分析，他汀类药物、依折麦布可能对本品药代动力学无显著影响。

【药物过量】

临床试验中尚未报告过药物过量病例。若出现药物过量，应密切监测患者是否出现不良反应的症状或体征，并立即给予适当的对症治疗。

【临床药理】

药效学

单次皮下注射 150 mg，450 mg 或 600 mg 托莱西单抗后，体内游离 PCSK9 水平在 24 h 左右达最大降幅，当药物浓度降低时，PCSK9 水平逐渐回升至基线水平。

药代动力学

托莱西单抗的药代动力学数据来自 6 项临床研究，包括健康受试者的单剂量递增研究（25~600 mg，N=44）、高胆固醇血症患者中的多剂量递增研究（75~600 mg，N=48）、纯合子型家族性高胆固醇血症患者研究（150 mg Q2W 和 450 mg Q4W，N=18）、非家族性和杂合子型家族性高胆固醇血症患者研究（450 mg Q4W，N=299）、非家族性高胆固醇血症患者研究（450 mg Q4W，600 mg Q6W 和 600 mg Q8W，N=597）和杂合子型家族性高胆固醇血症患者研究（150 mg Q2W 和 450 mg Q4W，N=147）。基于群体药代动力学方法对该 1153 例受试者的 9527 个托莱西单抗游离血药浓度进行了群体药代动力学分析。本品 150 mg 每两周给药一次、450 mg 每四周给药一次和 600 mg 每六周给药一次用药，连续用药 12 周达到稳态，三种给药方案下蓄积系数几何均值分别为 2.4，1.49 和 1.12。

吸收

首次皮下注射 150 mg、450 mg 和 600 mg 托莱西单抗后，中位达峰时间约为 4.7~7.5 天，绝对生物利用度为 58%。

分布

多次皮下注射 150 mg、450 mg 和 600 mg 托莱西单抗后，稳态分布容积（Vss）几何均值（几何变异系数）为 5.7（21.1%）L。

消除

皮下注射 150 mg、450 mg 和 600 mg 托莱西单抗后，清除率（CL）几何均值（几何变异系数）为 0.162（30.4%）L/ 天，消除半衰期（$t_{1/2}$）几何均值（几何变异系数）为 26.1（24.5%）天。

特殊人群药代动力学

儿童与青少年

托莱西单抗尚无独立的儿童与青少年人群的临床试验数据。

基于群体药代动力学分析，年龄（18~76 岁）可能不影响托莱西单抗的药代动力学特征；体重（41.2~123 kg）可影响托莱西单抗药代动力学特征。

肾损伤

托莱西单抗尚无独立的肾功能损伤患者的临床试验数据。

基于群体药代动力学分析，肌酐清除率（31.57~257.66 ml/min）可能不影响托莱西单抗药代动力学特征。

肝损伤

托莱西单抗尚无独立的肝功能损伤患者的临床试验数据。

基于群体药代动力学分析，ALT（2~128.8 U/L）、AST（9~86 U/L）和 TBIL（2.7~54.4 μmol/L）可能不影响托莱西单抗药代动力学特征。

【临床试验】

CREDIT-1 研究（非家族性高胆固醇血症和混合型血脂异常）

CREDIT-1 是一项评估中国非家族性高胆固醇血症（高胆固醇血症合并高危 / 极高危心血管风险）患者应用托莱西单抗疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照的长期临床研究。CREDIT-1 研究分为 Part1 和 Part2 两个部分。Part2 为该研究的主要部分：患者除了稳定服用当前的降脂药物外，还接受了托莱西单抗 450 mg Q4W 或 600 mg Q6W 或安慰剂，连续治疗 48 周，主要研究终点为治疗 48 周 LDL-C 较基线下降百分率。Part2 部分共入组 618 例患者（托莱西单抗组和安慰剂组各 414 例和 204 例患者）。托莱西单抗组中，中位年龄为 58.0 岁，男性患者占比为 66.4%，年龄≥ 65 岁患者占比为 24.9%，平均 BMI 分别为 26.36 kg/m^2，平均基线 LDL-C 水平为 2.77 mmol/L，9.4% 的患者合并使用依折麦布，73.4% 的患者患有高血压，60.1% 的患者患有混合型血脂异常，58.0% 的患者患有心血管疾病，38.4% 的患者患有 2 型糖尿病，21.7% 的患者患有脑血管疾病。患者接受托莱西单抗的平均治疗时间为 46.42 周。

与安慰剂相比，48 周时接受托莱西单抗 450 mg Q4W 和 600 mg Q6W 治疗的患者 LDL-C 水平相对于基线变化率的平均治疗差异分别为 -65.79%（97.5% CI：-71.02%, -60.56%），-53.55%（97.5% CI：-60.25%, -46.84%），P <0.0001。详细结果见**表 3** 和**图 1**。第 48 周时，托莱西单抗 450 mg Q4W 组和 600 mg Q6W 组 LDL-C 相较于基线下降 50% 及以上的患者比例分别为 84.9% 和 64.8%，相应的安慰剂组的比例分别为 0 和 1.4%；托莱西单抗 450 mg Q4W 组和 600 mg Q6W 组 LDL-C 水平 <1.4 mmol/L 的患者比例分别为 80.7% 和 63.6%，相应的安慰剂组的比例分别为 0 和 2.2%；托莱西单抗 450 mg Q4W 组和 600 mg Q6W 组 LDL-C 水平 <1.8 mmol/L 的患者比例分别为 90.9% 和 76.6%，相应的安慰剂组的比例分别为 5.2% 和 8.8%；在不同年龄、性别、体重指数（BMI）、基线 LDL-C 水平、心血管风险（2019 ESC/EAS 指南）以及是否合并心脑血管疾病、2 型糖尿病，是否为混合型血脂异常的患者之间均观察到 LDL-C 降低，亚组间疗效结果一致。

与安慰剂相比，托莱西单抗还使 Non-HDL-C、TC、ApoB 及 Lp(a) 的相对于基线变化率大幅度降低，详见**表 3**。

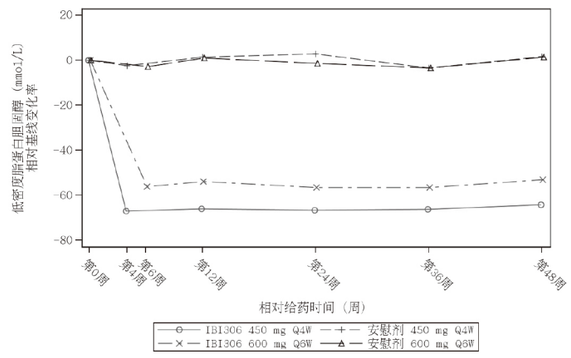


图 1. 接受托莱西单抗治疗 48 周时 LDL-C 相对基线的变化率

表 3. 非家族性高胆固醇血症患者接受本品或安慰剂 48 周治疗后的各指标变化（较基线的平均变化率 %）

治疗组	LDL-C	Non-HDL-C	TC	ApoB	Lp(a)
450 mg Q4W	（N=99, n=206）	（N=99, n=206）	（N=99, n=206）	（N=99, n=206）	（N=99, n=206）
安慰剂	3.52	7.46	5.72	7.42	18.56
托莱西单抗	-62.27	-62.49	-43.53	-56.06	-26.98
组间差	-65.79	-69.95	-49.25	-63.48	-45.54
600 mg Q6W	（N=101, n=202）	（N=101, n=202）	（N=101, n=202）	（N=101, n=202）	（N=101, n=202）
安慰剂	3.64	8.77	7.16	9.21	15.58
托莱西单抗	-49.91	-47.65	-33.07	-43.25	-23.65
组间差	-53.55	-56.42	-40.23	-52.46	-39.23

N= 安慰剂，n= 托莱西单抗

CREDIT-2 研究（杂合子型家族性高胆固醇血症和混合型血脂异常）

CREDIT-2 是一项评估中国杂合子型家族性高胆固醇血症患者应用托莱西单抗疗效和安全性的 III 期临床研究。本研究中，患者除了稳定服用当前的降脂药物外，还接受了托莱西单抗 150 mg Q2W 或 450 mg Q4W 或安慰剂，连续治疗 12 周。12 周后，各组进入 12 周的开放期治疗，其中托莱西单抗组患者继续接受托莱西单抗治疗，安慰剂组患者停止使用安慰剂，接受托莱西单抗治疗。首要终点为 12 周时 LDL-C 水平相对于基线变化的百分比。本研究共入组 149 例患者（托莱西单抗组和安慰剂组分别为 101 例和 48 例患者）。托莱西单抗组中，中位年龄为 51.0 岁，男性患者占比为 49.5%，年龄≥ 65 岁患者占比为 10.9%，平均 BMI 为 24.7 kg/m^2，平均基线 LDL-C 水平为 4.23 mmol/L，51.5% 的患者患有混合型血脂异常，41.6% 的患者患有心血管疾病，29.7% 的患者患有高血压，10.9% 的患者患有 2 型糖尿病，7.9% 的患者患有脑血管疾病。双盲期，患者接受托莱西单抗的平均治疗时间为 11.46 周。24 周全阶段（双盲期和开放期），患者接受托莱西单抗 150 mg Q2W 的平均治疗时间为 19.08 周，接受托莱西单抗 450 mg Q4W 的平均治疗时间为 19.90 周。

与安慰剂相比，12 周时接受托莱西单抗 150 mg Q2W 和 450 mg Q4W 治疗的患者 LDL-C 水平相对于基线变化率的平均治疗差异分别为 -54.55%（97.5% CI：-66.48%，-42.63%） 和 -60.66%（97.5% CI：-71.34%，-49.98%），P <0.0001。详细的信息见**表 4**。12 周时托莱西单抗 150 mg Q2W 组和 450 mg Q4W 组 LDL-C 水平较基线降低 50% 以上的患者比例分别为 59.4% 和 77.1%，相应的安慰剂组的比例均为 0；托莱西单抗 150 mg Q2W 组和 450 mg Q4W 组 LDL-C 水平 <1.4 mmol/L 的患者比例分别为 29.6% 和 43.8%，相应的安慰剂组的比例分别为 4.4% 和 0；托莱西单抗 150 mg Q2W 组和 450 mg Q4W 组 LDL-C 水平 <1.8 mmol/L 的患者比例分别为 52.3% 和 64.6%，相应的安慰剂组的比例分别为 4.4% 和 0。在不同年龄、性别、BMI、基线 LDL-C 水平、心血管风险（2019 ESC/EAS 指南）以及是否合并心血管疾病、2 型糖尿病患者之间均观察到 LDL-C 降低，亚组间疗效结果一致。与安慰剂相比，

托莱西单抗还使 Non-HDL-C、TC、ApoB 及 Lp(a) 的相对于基线变化率大幅度降低（见**表 4**）。

表 4. 杂合子型家族性高胆固醇血症患者接受本品或安慰剂 12 周治疗后的各指标变化（较基线的平均变化率 %）

治疗组	N	LDL-C	Non-HDL-C	TC	ApoB	Lp(a)
150 mg Q2W						
安慰剂	23	-1.11	-3.77	-0.90	-1.16	1.09
托莱西单抗	52	-55.66	-58.49	-45.01	-57.68	-39.88
组间差		-54.55	-54.73	-44.12	-56.51	-40.97
450 mg Q4W						
安慰剂	25	-1.32	-4.13	-3.40	-2.80	-5.99
托莱西单抗	48	-61.98	-63.76	-49.58	-58.12	-40.14
组间差		-60.66	-59.63	-46.17	-55.31	-34.15

CREDIT-4 研究（非家族性和杂合子型家族性高胆固醇血症和混合型血脂异常）

CREDIT-4 是一项评估中国高胆固醇血症患者应用托莱西单抗疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究。本研究中，患者除了稳定服用当前的降脂药物外，还接受了托莱西单抗 450 mg Q4W 或安慰剂，连续治疗 12 周。12 周后，各组进入 12 周的开放期治疗，其中托莱西单抗组患者继续接受托莱西单抗治疗，安慰剂组患者停止使用安慰剂，接受托莱西单抗治疗。首要终点为 12 周时 LDL-C 水平相对于基线变化的百分比。本研究共入组 306 例患者（托莱西单抗组和安慰剂组各 205 例和 101 例患者）。托莱西单抗组中，中位年龄为 58.0 岁，男性患者占比为 71.1%，年龄≥ 65 岁患者占比为 21.5%，平均 BMI 为 26.6 kg/m^2，平均基线 LDL-C 水平为 3.05 mmol/L，74.1% 的患者患有高血压，55.1% 的患者患有混合型血脂异常，51.2% 的患者患有心血管疾病，33.2% 的患者患有 2 型糖尿病，21.5% 的患者患有脑血管疾病。双盲期，患者接受托莱西单抗的平均治疗时间为 11.87 周。24 周全阶段（双盲期和开放期），患者接受托莱西单抗的平均治疗时间为23.72 周。

与安慰剂相比，12 周时接受托莱西单抗 450 mg Q4W 治疗的患者 LDL-C 水平相对于基线变化率的平均治疗差异为 -63.00 %（95% CI：-66.38%, -59.62%），P<0.0001。详细的信息见**表 5**。12 周时托莱西单抗 450 mg Q4W 组 LDL-C 水平较基线降低 50% 以上的患者比例为 90.7%，安慰剂组的比例为 2.0%；托莱西单抗 450 mg Q4W 组 LDL-C 水平 <1.4 mmol/L 的患者比例为 86.3%，安慰剂组的比例为 1.0%；托莱西单抗 450 mg Q4W 组 LDL-C 水平 <1.8 mmol/L 的患者比例为 95.8%，安慰剂组的比例为 3.3%。在不同年龄、性别、BMI、基线 LDL-C 水平、心血管风险（2019 ESC/EAS 指南）以及是否合并心脑血管疾病、2 型糖尿病，是否为混合型血脂异常的患者之间均观察到 LDL-C 降低，亚组间疗效结果一致。与安慰剂相比，托莱西单抗还使 Non-HDL-C、TC、ApoB 及 Lp(a) 的相对于基线变化率大幅度降低（见**表 5**）。

表 5. 非家族性和杂合子型家族性高胆固醇血症患者接受本品或安慰剂 12 周治疗后的各指标变化（较基线的平均变化率 %）

治疗组	LDL-C（N=98, n=203）	Non-HDL-C（N=98, n=203）	TC（N=98, n=203）	ApoB（N=98, n=203）	Lp(a)（N=98, n=203）
450 mg Q4W					
安慰剂	-4.87	-5.80	-4.76	-2.25	-13.19
托莱西单抗	-67.87	-69.77	-50.96	-61.16	-42.45
组间差	-63.00	-63.97	-46.19	-58.91	-29.27

N= 安慰剂，n= 托莱西单抗

【药理毒理】

药理作用

托莱西单抗是一种针对人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（PCSK9）的全人源 IgG2 型单克隆抗体。托莱西单抗与 PCSK9 结合，抑制循环中的 PCSK9 与低密度脂蛋白受体（LDLR）的结合，从而阻止 PCSK9 介导的 LDLR 降解，使得 LDLR 可重新循环至肝细胞表面。托莱西单抗通过抑制 PCSK9 与 LDLR 结合，导致能够清除血液中低密度脂蛋白的 LDLR 的数量增加，从而降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平。

毒理研究

生殖毒性

大鼠每周 1 次皮下注射托莱西单抗 30、100、300 mg/kg，雄鼠自交配前 4 周开始给药，雌鼠自交配前 2 周开始给药直至妊娠第 7 天（GD7），GD15 天剖检。300 mg/kg 剂量可观察到雌鼠 GD4–GD7 食量降低、体重增长缓慢。试验期间未见对雌雄大鼠生育力及早期胚胎发育的影响，NOAEL 为 300 mg/kg，按照体表面积折算，相当于人最大推荐剂量（按照 450 mg Q4W 计算，为 112.5 mg/ 周）的 25.8 倍。

妊娠大鼠于器官发生期皮下注射托莱西单抗 30、100、300 mg/kg，GD20 剖检。300 mg/kg 剂量可观察到胎仔骨骼发育延迟，表现为胎仔远端指骨和远端趾骨的骨化点数降低。未见外观、内脏致畸性。大鼠胚胎 - 胎仔发育的 NOAEL 为 100 mg/kg，按 AUC 计算，相当于人推荐剂量时最高暴露量（按照 600 mg Q6W 的 AUC 计算，为 45200 μg*hr/mL）的 1.7 倍。

妊娠兔于器官发生期皮下注射托莱西单抗 15、60、120 mg/kg，GD28 剖检。120 mg/kg 可见个别母兔死亡，母体毒性 NOAEL 为 60 mg/kg。未见对兔胚胎 - 胎仔发育的影响，未见致畸性，NOAEL 为 120 mg/kg，按 AUC 计算，相当于人推荐剂量时最高暴露量（按照 600 mg Q6W 的 AUC 计算，为 45200 μg*hr/mL）的 3.5 倍。

妊娠大鼠 GD6 至哺乳期第 21 天（LD21）每周 1 次皮下注射托莱西单抗 10、30、100 mg/kg，共给药 6 次，未见对 F0 代雌鼠（分娩、哺乳）、F1 代仔鼠（生长发育、神经行为发育及生殖能力）、F2 代仔鼠（存活）的明显影响，大鼠围产期毒性的 NOAEL 为 100 mg/kg，按照体表面积折算，相当于人最大推荐剂量（按照 450 mg Q4W 计算，为 112.5 mg/ 周）的 8.6 倍。

致癌性：托莱西单抗尚未进行致癌性试验。托莱西单抗的重复给药毒性试验未见肿瘤发生或组织增生等癌前病变相关证据，未见对免疫系统的明显影响。

【贮藏】

于 2~8℃避光保存和运输。请勿冷冻，请勿振摇。

如有特殊需要，使用前，可以在原包装中室温（20℃ -25℃）条件下储存 30 天，且不可再返回冷藏储存（2~8℃），需避光。如果在该条件下 30 天内没有使用，或储存温度超过 25℃，应当丢弃。

【包装】

本品为预充式自动注射笔包装。分为 1 支 / 盒；3 支 / 盒；4 支 / 盒。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

YBS00572023

【批准文号】

国药准字 S20230043

【上市许可持有人】

名　　称：信达生物制药（苏州）有限公司
注册地址：苏州工业园区东平街 168 号
邮政编码：215123
电　　话：0512-69566088
传真号码：0512-69566088-8348
网　　址：www.innoventbio.com

【生产企业】

企业名称：信达生物制药（苏州）有限公司
生产地址：苏州工业园区东平街 168 号
邮政编码：215123
电　　话：0512-69566088
传真号码：0512-69566088-8348
网　　址：www.innoventbio.com

Innovent 信达生物制药　　信必乐®

信必乐 ® 预充式自动注射笔用户使用手册

信必乐 ® 是信达生物制药（苏州）有限公司研发的重组全人源抗前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（PCSK-9）单克隆抗体注射液。本手册用于说明信必乐 ® 配套的预充式自动注射笔的使用方法。

在您使用自动注射笔前，请阅读此重要信息：

- 本笔为预充式自动注射笔，仅供单次使用，用完后需回收至锐器回收容器中。
- 只有接受了专业医护人员培训后，才可自行注射本品或给他人注射本品。

储存条件：

- 请将自动注射笔置于原包装盒中于 2℃ ~8℃冰箱中避光保存。
- **请勿**冷冻自动注射笔或使用冷冻或冷冻过的自动注射笔。
- 如果从冰箱中取出，自动注射笔可在室温下（20℃ -25℃）储存于原包装纸盒中，避免日光直接照射，远离室内其他热源，并必须在 30 天内使用完毕。

使用注意事项：

- **请勿**振摇自动注射笔。
- **请勿**使用发生跌落或破损的自动注射笔。
- **请勿**使用超过有效期的自动注射笔。
- 请在您准备好注射时才能移除自动注射笔的透明护帽。
- 在使用过程中遇到问题，请咨询专业医护人员。
- 请将自动注射笔置于儿童看不见或接触不到的地方。



第一步：准备工作

1A 将自动注射笔从 2℃ ~8℃冰箱中取出。

小心地从盒子中取出自动注射笔。

注射前，需等待至少 30 分钟，使自动注射笔达到室温，此操作对注射全部剂量和减少注射不适感非常重要。



- 请勿加热自动注射笔，例如用热水或微波炉加热。请使其自行回温。
- 请勿将自动注射笔暴露在阳光直射下。
- 请勿振摇自动注射笔。
- 在等待达到室温的过程中请勿移除自动注射笔的透明护帽。

1B 检查自动注射笔

检查有效期。如果超出标签上打印的有效期，请勿使用。

确保视窗中的药品为澄清至微乳光，无色至微黄色液体，无异物。

液体中有气泡是正常的，无需额外的处理。

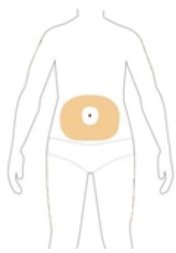
- 如果自动注射笔中药品浑浊、变色或含有颗粒，请勿使用。
- 如果自动注射笔的任何部分有裂纹或破损，请勿使用。
- 如果自动注射笔曾摔落，请勿使用。
- 如果自动注射笔的透明护帽缺失或未盖紧，请勿使用。

在以上任何情况下，请使用一支新的自动注射笔。

1C 准备好注射所需的所有材料，彻底清洗双手，在清洁的照明良好的工作台面上放置：自动注射笔、酒精棉、棉球或纱布、胶布绷带、锐器回收容器。

1D 准备和清洁注射部位。

- 如图所示，皮下注射的部位为腹部。
- 腹部注射时，取肚脐周围 5 厘米之外的区域。
- 用酒精棉清洁注射部位，等待皮肤干燥。请见右侧示意图。



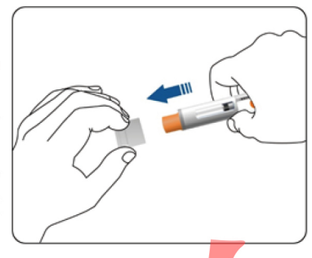
- 请勿在注射前再次触摸已清洁的区域。
- 请勿连续两次在同一注射点注射。
- 请勿在皮肤柔嫩、青肿、发红或变硬的区域注射。

第二步：注射

2A 准备注射时，直着拉出透明护帽。

拉出护帽后，请在 5 分钟内使用。

针头末端或橙色针头护罩内侧有一滴液体是正常现象。

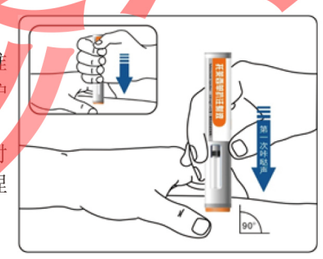


- 请勿旋转、弯曲或扭动透明护帽。
- 请勿将透明护帽再次盖回自动注射笔上。
- 请勿将手指放在橙色针头护罩处。
- 在准备好注射时，才能从自动注射器上取下透明护帽。

如果您无法注射，请联系医护人员。

2B 开始注射

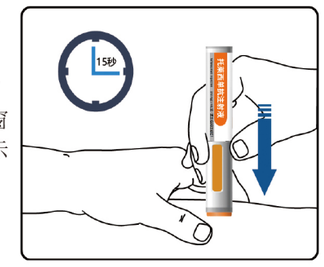
将自动注射笔放置在准备注射的部位，针头护罩以 90 度角紧贴皮肤，确保可以看见视窗，对于体型消瘦者可轻轻捏起局部皮肤后注射。



- 向下按压，听见第一声“咔哒”声表示注射开始，从视窗中可以看到移动的橙色柱塞。
- 注射过程中请勿移动、倾斜或旋转自动注射笔。

2C 注射完成

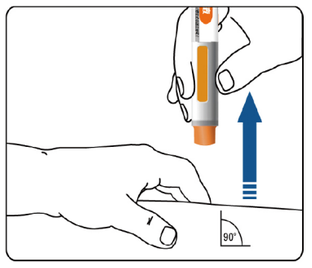
- 继续保持约 15 秒。
- 听到第二声“咔哒”声，并且整个视窗都变成橙色，表示注射完成。



2D 移除注射笔

以 90° 角从皮肤上移除自动注射笔。

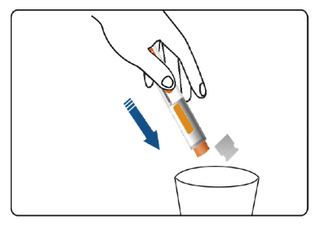
移除后，针头被针头护罩自动遮住，提供防止针刺伤害的保护。



- 请勿重新盖上透明护帽或将手指置于橙色针头保护罩内。
- 当移除注射笔时，如果视窗没有变成橙色或者看上去药物还在注射，意味着您尚未接受全部剂量，请立即与医护人员联系。

第三步：完成

3A 使用后立即将已使用的自动注射笔和透明护帽丢弃于锐器回收容器中。请勿丢弃在您的生活垃圾中。



如果没有锐器回收容器，可用具有以下特征的家用容器来代替：

- 材质为硬质塑料；
- 有一个可以旋紧、防刺穿的盖子，以防止锐器出来；
- 可直立不易倾倒；
- 防漏；
- 有警告容器内为危险废弃物的标志。

当您的锐器回收容器快要装满时，您需要遵循社区指导，以正确的方式处置锐器回收容器。

3B 检查注射部位

- 如果有出血，用棉球或纱布按压注射部位。如有需要可使用胶布绷带。

请勿揉搓注射部位。

样张
仅供医药专业人士参考