

核准日期：2024年09月26日

修改日期：

伊努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：伊努西单抗注射液

商品名称：伊喜宁[®]

英文名称：Ebronicimab Injection

汉语拼音：Yinuxi Dankang Zhushuye

【成份】

活性成份：伊努西单抗（全人源抗前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9[PCSK9]单克隆抗体）。

辅料：海藻糖、蔗糖、聚山梨酯 80（Ⅱ）、组氨酸、盐酸和注射用水。

【性状】

本品为无色至淡黄色澄明液体，可略带乳光。

【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以上剂量他汀类药物治疗后，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】

预充式自动注射笔 / 预灌封注射器：150 mg（1.5 mL） / 支

【用法用量】

用量：

本品的推荐剂量为 150 mg，每 2 周一次（Q2W）； 450 mg，每 4 周一次（Q4W），基于患者在给药频率和每次注射剂量方面的喜好选择。

当开始伊努西单抗治疗后，如果患者没有按计划按时给药，指导患者按照如下原则用药：对于接受 Q2W/Q4W 注射的患者，均可允许给药时间最长延迟至本次计划给药日后的第 7 天，并继续按照原有给药计划进行下一次给药。若相对于计划给药日延迟超过 7 天，指导患者尽快用药并根据此日期重新制定新的给药计划。

当对接受伊努西单抗的患者的 LDL-C 水平进行监测时，必要时可结合患者在给药间隔期间 LDL-C 水平进行给药频率和剂量的调整。当改变剂量方案时，在原有给药方案的下一次计划给药日期进行新方案的首次给药。

用法：

腹部皮下注射。

使用一次性预充式自动注射笔（简称“自动注射笔”）或一次性预灌封注射器，在非柔嫩、淤青、红肿或变硬的部位通过皮下注射给予伊努西单抗。

如果使用 450mg 剂量，建议选择不同的注射部位，不得在同一注射部位同时多次注射本品，或在同一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。

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。

本品储存于 2-8℃ 冰箱中。从冰箱取出后，应将本品放置于室温环境 30 分钟以上恢复至室温，并在 24 小时内完成给药注射。请勿使用其他方法升温。取下自动注射笔笔帽 / 预灌封注射器护针帽后需在 2 分钟内开始注射。

在接受监护专业人员适当的皮下注射技术指导后，患者或陪护人员方可自行使用自动注射笔完成本品注射。

患者和陪护人员应接受皮下注射技术指导，包括无菌操作技术以及如何正确使用自动注射笔。

应提醒患者和陪护人员在使用本品前仔细阅读患者须知和使用说明书。

应告知患者和陪护人员不得重复使用自动注射笔，并就使用后的安全处理方式提供指导。预灌封注射器仅限用于医护人员使用，非专业人员（患者和陪护人员）不可自行使用。

特殊人群：

肝功能损伤

轻度或中度肝功能损伤患者无需调整剂量，尚无重度肝功能损伤患者的研究数据。

肾功能损伤

轻度或中度肾功能损伤患者无需调整剂量，尚无重度肾功能损伤患者的研究数据。

老年人群

未观察到不同年龄亚组患者之间存在安全性和有效性的明显差异，老年人群无需调整剂量。

儿童人群

尚无 18 岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性数据。

【不良反应】

本品说明书的安全性信息来自 5 项随机、双盲、安慰剂对照研究（1 项 II 期研究和 4 项关键注册研究）及 1 项长期开放安全性随访 II 期研究，所有患者均接受稳定的中高强度他汀联合或不联合依折麦布治疗。共纳入 1596 例接受本品治疗的患者（693.5 患者·年暴露），其中 80% 为心血管超高危或极高危患者。所有接受本品治疗的患者中，573 例接受了 150mg Q2W 的本品治疗，688 例接受了 450mg Q4W 的本品治疗，124 例接受了 600mg Q6W 的本品治疗；558 例（35.0%）的患者接受本品治疗≥24 周，261 例（16.4%）的患者接受本品治疗≥52 周。

在上述 6 项涉及原发性高胆固醇血症和混合性高脂血症患者（包括 HeFH）的研究中，最常见的（接受本品治疗发生率≥2%）不良反应为注射部位反应、上呼吸道感染以及高尿酸血症。

在接受本品治疗的患者中，最常见的导致治疗停止的不良反应为注射部位反应。

在上述 6 项研究中，524 例（32.8%）接受本品治疗的患者年龄≥65 岁，其中 51 例（3.2%）≥75 岁。不同年龄亚组间在安全性方面未观察到显著差异。

不良反应汇总表

表 1 列出了本品在临床研究中观察到的不良反应。以下不良反应按系统器官分类和发生频率列出。基于合并所有 6 项临床研究中的不良事件发生率，计算所有事件的发生频率。频率定义为：十分常见（≥1/10），常见（≥1/100 至< 1/10），偶见（≥1/1,000 至< 1/100），罕见（≥1/10,000 至< 1/1,000），十分罕见（< 1/10,000）。在各个频率组中，不良反应按首述术语的频率排序排列。

表 1 使用本品治疗患者的不良反应汇总表 [*]					
系统器官分类	十分常见	常见	偶见	罕见	十分罕见
感染及侵染类疾病		上呼吸道感染 ^a			
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位反应				
代谢及营养类疾病		高尿酸血症 ^b			
皮肤及皮下组织类疾病			过敏性皮炎、皮疹	荨麻疹、皮肤反应、湿疹、瘙痒 ^c	
免疫系统疾病				超敏反应	

^{*}表 1 所示的不良反应频率可能不完全归因于本品，也可能受潜在疾病与联合使用其他药物影响。

以下术语代表描述某种病症的一组相关事件，而不是单一事件。

^a 上呼吸道感染包括上呼吸道感染、咽喉炎、鼻咽炎、咽炎、喉炎、扁桃体炎、流行性感冒。

^b 高尿酸血症包括血尿酸升高、高尿酸血症。

^c 注射部位之外的瘙痒表现。

特定不良反应描述

注射部位反应

安慰剂对照阶段，本品治疗组和安慰剂组分别有 10.7% 和 0.9% 的患者报告了注射部位反应，整体治疗阶段本品治疗组有 12.5% 的患者报告了注射部位反应。包括注射部位的红肿 / 红斑、皮疹、瘙痒或硬结等。注射部位反应均为 CTCAE1-2 级，多数为一过性。本品由注射部位反应所致的停药率为 0.7%。

过敏反应

临床研究中本品治疗组中共发生了 13 例注射部位以外的过敏反应，其中 5 例为过敏性皮炎（均为 1-2 级），3 例为皮疹和 1 例为瘙痒，均为 1 级；皮肤反应、湿疹和过敏反应各 1 例，均为 2 级；罕见报告了 1 例 3 级严重过敏反应（荨麻疹）。所有过敏反应均已痊愈。

免疫原性

所有治疗用蛋白质均有发生免疫原性的可能。抗体形成的检出高度依赖于检测方法的灵敏度和特异性。此外，一种检测方法中观察到抗药抗体（ADA）和中和抗体（NAb）阳性率可能受到多种因素的影响，包括检测方法、样本处理、样本采集时间、合并用药、基础疾病以及人群差异。因此比较不同产品的 ADA 发生率时应谨慎。

基于 1345 例接受了至少一次伊努西单抗治疗的原发性高胆固醇血症（包括 HeFH）和混合型高脂血症患者的数据，基线后伊努西单抗治疗产生的 ADA 阳性率为 9.4%（126/1345），其中，基线后治疗产生的 ADA 阳性且 NAb 阳性率为 7.1%（95/1345）。

基于 121 例接受了至少一次伊努西单抗治疗的 HeFH 患者的数据，基线后伊努西单抗治疗产生的 ADA 阳性率为 8.3%（10/121），其中，基线后治疗产生的 ADA 阳性且 NAb 阳性率为 6.6%（8/121）。

HeFH 患者治疗产生的 ADA 阳性率 /NAb 阳性率和总体人群（原发性高胆固醇血症 [包括 HeFH] 混合型高脂血症患者）相似。

免疫原性的发生对伊努西单抗的药代动力学特征、安全性和有效性没有临床显著影响。

对伊努西单抗活性成份或其中的任何辅料成份过敏者禁用。

【禁忌】

对伊努西单抗活性成份或其中的任何辅料成份过敏者禁用。

【注意事项】

在临床研究中报告了一般过敏反应（例如，过敏性皮炎、皮疹、湿疹、皮肤反应、超敏反应和瘙痒），以及罕见且有时严重的过敏反应（例如，荨麻疹）。如果出现严重过敏反应的体征或症状，则必须停止本品使用。根据标准治疗方案进行过敏反应的治疗，并进行监测直至体征和症状缓解。

对驾驶和操作机器能力的影响

本品对驾驶车辆和操作机器能力无影响或影响可忽略。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠妇女

尚无无妊娠女性使用本品的数据。本品是一种重组免疫球蛋白 G1（IgG1）抗体，因此预期可透过胎盘屏障。动物研究表明本品对维持妊娠或胚胎-胎仔发育有间接影响（见【药理毒理】）。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本品进行治疗。

与他汀类药物联合治疗

他汀类药物禁用于妊娠妇女。请参见各自的现行说明书信息。

哺乳

尚不清楚本品是否经人乳分泌。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。由于本品对母乳喂养婴儿的影响未知，因此在此期间，应决定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。请参见各自的现行说明书信息。

生育力

在动物生殖功能研究中，伊努西单抗对雌雄鼠生育力和早期胚胎发育无不良影响。尚无数据表明对人类生殖功能有不良影响。

【儿童用药】

尚未确立本品在儿童患者中的安全性和疗效。

【老年用药】

群体药代分析显示，年龄对伊努西单抗的 PK 特征没有显著影响，不同年龄亚组患者之间的安全性和有效性无明显差异。老年患者应用本品治疗时无需进行剂量调整。

【药物相互作用】

尚未开展伊努西单抗的药物相互作用临床研究。

伊努西单抗对其他药品的影响：

由于伊努西单抗是一种生物药品，预期对其他药品无药代动力学影响，对细胞色素 P450 酶也无影响。

其他药品对伊努西单抗的影响：

已知他汀类药物和依折麦布可增加 PCSK9 蛋白（即伊努西单抗的靶点）的产生，这可能导致靶点介导的清除率增加以及伊努西单抗的暴露量降低。

基于群体药代分析，伊努西单抗联合中强度和联合高强度他汀受试者的 PK 特征没有显著差异；伊努西单抗未联合依折麦布和联合依折麦布受试者的 PK 特征没有显著差异。基于暴露 - 效应关系分析，伊努西单抗强度和是否联合依折麦布对疗效没有临床显著影响。

伊努西单抗与不同强度他汀类药物合并使用时无需进行剂量调整，伊努西单抗与依折麦布合并使用时也无需进行剂量调整。

【药物过量】

临床研究中尚未报告过药物过量病例。若出现药物过量，必须密切监测患者不良反应的症状和体征，并进行适当的对症治疗。

【临床药理】

作用机制

伊努西单抗是一种作用靶点为 PCSK9 的全人源单克隆 IgG1 抗体。伊努西单抗通过特异性地与 PCSK9 结合，从而阻断 PCSK9 与 LDLR 结合，阻止 PCSK9 介导的 LDLR 降解，提高细胞表面 LDLR 的数目，进而降低血清中 LDL-C 的水平。

药理学

伊努西单抗对游离 PCSK9 的浓度呈剂量相关性抑制：单次给药后第 2 天（75 mg~ 500 mg），血清中游离 PCSK9 浓度达到最大抑制（~93.3% ~ ~100%），第 2 天之后呈回升趋势。游离 PCSK9 浓度从最低点返回至基线的速率与给药剂量呈负相关。多次给药后，150 mg Q2W 和 450 mg Q4W 剂量组第 12 周的游离 PCSK9 较基线下降百分比约 50%，游离 PCSK9 可长时间维持在较低水平。

药代动力学

在健康人中开展的 AK102-101 研究显示，在 75mg~500mg 剂量范围内伊努西单抗存在靶点介导的清除，呈非线性药理学特征。

基于 7 项临床研究共 878 例受试者的群体药代分析：

吸收：单次皮下（SC）注射 150 mg、450 mg 和 600 mg 伊努西单抗后，血清浓度达峰时间（T_{max}）中位值为 5 天。

分布：单次皮下（SC）注射 150 mg、450 mg 和 600 mg 伊努西单抗后，表观分布容积（V_d/F）均值（标准差）分别为 19.4（7.57）L、10.9（4.37）L 和 9.65（4.16）L。

代谢：尚未进行特异性的代谢研究。

清除

观察到伊努西单抗的两个清除相。在低浓度时，以 PCSK9 靶点介导的药物清除为主，药物清除速率较快；在高浓度时，以非特异性酶降解清除为主，药物清除速率较慢。

基于群体药代分析，在 150 mg Q2W、450 mg Q4W 和 600 mg Q6W 给药方式下，伊努西单抗清除的有效半衰期分别为 11.8~14.2 天；稳态下平均血药浓度（C_{ss}）分别为 10.8µg/mL、20.3 µg/mL 和 17.6 µg/mL；稳态下暴露量（AUC）的蓄积比分别为 2.03、1.31 和 1.1。伊努西单抗非特异清除率（CL/F）约为 0.617 L/Day。

特殊人群

本品尚未开展特殊人群的临床研究。

基于群体药代分析，随着体重的增加（40 ~ 121 kg）伊努西单抗的暴露水平有所降低，这些差异不具有临床意义。

肝功能损伤

基于群体药代分析，与肝功能正常受试者相比，轻度及中度肝功能损伤未对 PK 产生显著影响；尚无重度肝功能损伤受试者的研究数据。

肾功能损伤

由于已知单克隆抗体不会通过肾脏途径清除，肾功能预计不会影响伊努西单抗的药代动力学。群体药代动力学分析显示，与肾功能正常受试者相比，轻度及中度肾功能损伤未对 PK 产生显著影响，无需进行剂量调整；尚无重度肾功能损伤受试者的研究数据。

遗传药理学

本品尚未开展直接评价基因变异对药代动力学影响的临床研究。

基于群体药代分析，HeFH 受试者与非 HeFH 受试者相比，伊努西单抗暴露量（AUC 和 C_{max}）无临床显著差异。

【临床试验】

原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症

在 5 项随机、双盲、安慰剂对照研究评价了伊努西单抗的有效性和安全性。包括 4 项关键注册性研究（AK102-301、AK102-302、AK102-303、AK102-201）和 1 项支持性研究（AK102-203）。共纳入 1197 例原发性高胆固醇血症（包括 HeFH）和混合型高脂血症患者，877 例接受伊努西单抗，320 例接受安慰剂。所有患者均在稳定的他汀联合或不联合依折麦布基础上接受伊努西单抗或者安慰剂治疗。

AK102-301、AK102-302 和 AK102-303 为原发性高胆固醇血症（均包括 HeFH 患者）和混合型高脂血症**关键 III 期临床研究**，入组人群相似，包括心血管危险分层超高危、极高危、高危和中低危的患者，随访时间分别为 12 周、24 周和 52 周。

AK102-201 为**HeFH 关键注册性研究**，入组人群为心血管极高危和高危 HeFH 患者，共 107 例患者，在稳定的**最大耐受剂量或高强度他汀**联合或不联合依折麦布基础上接受伊努西单抗或安慰剂治疗，随访时间为 12 周。

AK102-203 为双盲对照支持性研究，入组人群为心血管极高危和高危高胆固醇血症患者，随访时间为 12 周。

1197 例患者中，877 例伊努西单抗组 34.3% 的患者患有 2 型糖尿病，78.2% 存在冠状动脉粥样硬化性心血管病（ASCVD）病史，33.4 % 和 49.3% 为心血管超高危人群和极高危人群。伊努西单抗和安慰剂之间基线人口统计学特征基本匹配。

伊努西单抗针对两项适应症的 12 周短期降脂疗效和 52 周长期降脂疗效相当。在他汀背景治疗基础上，伊努西单抗 150mg Q2W、450mg Q4W 和 600mg Q6W 给药方案均能实现有效降低 LDL-C 的作用。150mg Q2W 和 450mg Q4W 给药方案可使 LDL-C 较基线水平降低 65% 左右。伊努西单抗 52 周长期治疗可维持平稳的降脂疗效超过 60%。

伊努西单抗同时能明显降低血清 TC、非 HDL-C、ApoB 和 Lp(a) 水平，还可升高 HDL-C 和 ApoA-I 水平。

在不同年龄、性别、体重指数（BMI）、基线 LDL-C 水平、心血管危险分层、有 ASCVD 病史、糖尿病、高血压、慢性肾病患者中均观察到 LDL-C 一致降低，各亚组间结果差异不具有临床意义。无论他汀剂量水平如何以及是否联用依折麦布，LDL-C 降低幅度一致。HeFH 人群和总体人群降脂疗效一致。

表 2 总结了基于以上 5 项研究汇总分析，伊努西单抗组治疗 12 周时 LDL-C 及其他主要血脂参数较基线的平均百分比变化。

表 2 伊努西单抗治疗 12 周血脂指标较基线的平均百分比变化汇总分析（原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症患者）

治疗组	LDL-C	非 HDL-C	ApoB	TC
伊努西单抗或安慰剂 Q2W （他汀类联合或者不联合依折麦布背景治疗基础上）				
安慰剂（N=320）	-5.70	-5.39	-5.57	-4.34
伊努西单抗 150mg Q2W（N=232）	-65.39	-59.00	-56.78	-41.01
相比安慰剂的平均差异（95% CI）	-59.70 (-63.86, -55.53)	-	-	-
伊努西单抗或安慰剂 Q4W （他汀类联合或者不联合依折麦布背景治疗基础上）				
安慰剂（N=320）	-5.70	-5.39	-5.57	-4.34
伊努西单抗 450mg Q4W（N=327）	-64.78	-59.18	-56.96	-41.29
相比安慰剂的平均差异（95% CI）	-59.09 (-62.85, -55.32)	-	-	-

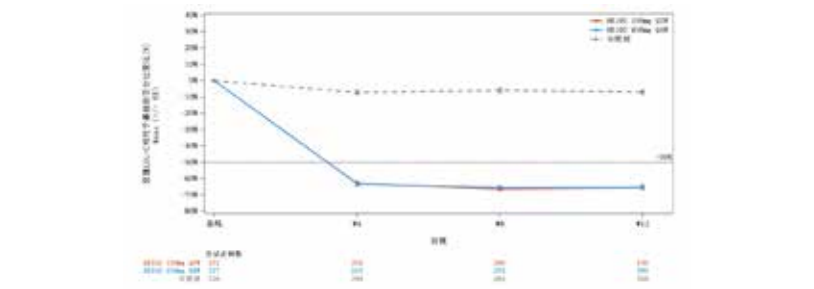


图 1 安慰剂对照研究汇总分析中伊努西单抗组各时间点 LDL-C 较基线的平均百分比变化（他汀类联合或者不联合依折麦布背景治疗基础上）

12 周双盲安慰剂对照研究

研究 1（AK102-301）是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 12 周研究。共纳入 464 例患者，所有患者均接受稳定的中高强度他汀联合或不联合依折麦布治疗。309 例患者随机分配到伊努西单抗组，其中 154 例接受伊努西单抗 150 mg Q2W 治疗，155 例接受伊努西单抗 450 mg Q4W 治疗，155 例患者随机分配到安慰剂组。患者基线平均年龄为 59.8 岁（范围：29 岁~70 岁），男性占 60.5%，心血管超高危类型占 57.3%，心血管极高危类型占 29.9%，伴 ASCVD 病史者占 75.5%，有高血压病史者占 75.3%，有糖尿病病史者占 38.6%，有慢性肾脏疾病病史者占 6.1%。对疑似家族性高胆固醇血症的患者进行了基因检测，HeFH 患者占 2.6%。主要终点为治疗 12 周时 LDL-C 水平较基线的百分比变化。

治疗 12 周时，伊努西单抗和安慰剂比较的 LDL-C 平均百分比变化的差异，伊努西单抗 150 mg Q2W 和 450 mg Q4W 分别 为 -60.43%（95% CI：-65.45%，-55.42%；P < 0.0001）和 -59.13%（95% CI：-64.10%，-54.15%；P < 0.0001）（表 3）。其他血脂指标结果见表 3。

表 3 伊努西单抗治疗 12 周血脂指标较基线的平均百分比变化（AK102-301）

治疗组	LDL-C	非 HDL-C	ApoB	TC
伊努西单抗或安慰剂 Q2W （他汀类联合或者不联合依折麦布背景治疗基础上）				
安慰剂（N=153）	-5.77	-4.36	-4.15	-4.22
伊努西单抗 150mg Q2W（N=153）	-66.21	-58.45	-56.42	-41.12
相比安慰剂的平均差异（95% CI）	-60.43 (-65.45, -55.42)	-54.08 (-58.85, -49.32)	-52.27 (-56.64, -47.90)	-36.90 (-40.35, -33.46)
伊努西单抗或安慰剂 Q4W （他汀类联合或者不联合依折麦布背景治疗基础上）				
安慰剂（N=153）	-5.77	-4.36	-4.15	-4.22
伊努西单抗 450mg Q4W（N=155）	-64.90	-57.17	-55.28	-40.22
相比安慰剂的平均差异（95% CI）	-59.13 (-64.10, -54.15)	-52.81 (-57.53, -48.09)	-51.12 (-55.46, -46.79)	-36.00 (-39.42, -32.59)

52 周双盲安慰剂对照研究

研究 2（AK102-303）是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 52 周研究。共纳入 122 例患者，所有患者均接受稳定的中高强度他汀联合或不联合依折麦布治疗。92 例患者随机分配到伊努西单抗 450mg Q4W 组，30 例患者随机分配到安慰剂组。患者基线平均年龄为 58.9 岁（范围：26 岁~77 岁），男性占 58.2%，心血管极高危类型占 90.2%，伴 ASCVD 病史者占 90.2%，有高血压病史者占 86.1%，有糖尿病病史者占 35.2%，有慢性肾脏疾病病史者占 7.4%。对疑似家族性高胆固醇血症的患者进行了基因检测，HeFH 患者占 3.3%。主要终点为治疗 52 周时 LDL-C 较基线的百分比变化。

治疗 52 周时，伊努西单抗 450 mg Q4W 和安慰剂的 LDL-C 平均百分比变化的差异为 -52.70%（95% CI：-62.42%，-42.98%；P < 0.0001）（表 4 和图 2）。其他血脂指标结果表 4。

表 4 伊努西单抗治疗 52 周血脂指标较基线的平均百分比变化（AK102-303）

治疗组	LDL-C	非 HDL-C	ApoB	TC
伊努西单抗或安慰剂 Q4W （他汀类联合或者不联合依折麦布背景治疗基础上）				
安慰剂（N=30）	-11.60	-8.18	-7.75	-7.11
伊努西单抗 450mgQ4W（N=92）	-64.30	-57.66	-54.37	-42.14
相比安慰剂的平均差异（95% CI）	-52.70 (-62.42, -42.98)	-49.48 (-58.91, -40.04)	-46.62 (-55.24, -37.99)	-35.03 (-42.11, -27.95)

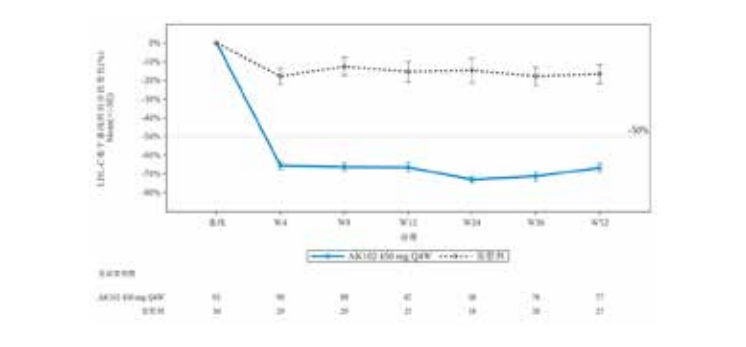


图 2 安慰剂对照长期研究中伊努西单抗组各时间点 LDL-C 较基线的平均百分比变化（他汀类联合或者不联合依折麦布背景治疗基础上）

伊努西单抗或安慰剂 Q4W (他汀类联合或者不联合依折麦布背景治疗基础上)				
安慰剂 (N=30)	3.46		7.60	2.45
伊努西单抗 450mg Q4W (N=34)	-52.90		-47.39	-45.82
相比安慰剂的平均差异 (95% CI)	-56.35 (-70.46, -42.25)	-	-	-

研究 3 (AK102-201) 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 12 周研究。共纳入 109 例患者，所有患者均接受稳定的高强度他汀或最大耐受剂量的他汀联合或不联合依折麦布治疗。83 例患者随机分配到伊努西单抗组，其中 29 例接受伊努西单抗 150mg Q2W 治疗，28 例接受伊努西单抗 450mg Q4W 治疗，26 例接受伊努西单抗 300mg Q4W 治疗，26 例患者随机分配到安慰剂组。患者基线平均年龄为 49.3 岁（范围：20 岁~69 岁），男性占 53.3%，伴 ASCVD 病史者占 36.4%，67.3% 的患者接受高强度他汀类药物治​​疗，所有患者均经过临床或基因检测诊断为 HeFH。研究主要终点为治疗 12 周 LDL-C 较基线的百分比变化。

治疗 12 周时，伊努西单抗和安慰剂的 LDL-C 平均百分比变化的差异，伊努西单抗 150 mg Q2W 和 450 mg Q4W 分别为 -60.73% (95%CI: -76.62%,-44.84%；P < 0.0001) 和 -57.43%(95%CI: -73.58%,-41.47%；P < 0.0001)（表 6）。其他血脂指标结果见表 6。

表 6 伊努西单抗治疗 12 周血脂指标较基线的平均百分比变化（AK102-201）

治疗组	LDL-C	非 HDL-C	ApoB	TC
伊努西单抗或安慰剂 Q2W (他汀类联合或者不联合依折麦布背景治疗基础上)				
安慰剂 (N=26)	5.55	8.33	3.31	8.07
伊努西单抗 150mg Q2W (N=28)	-55.18	-51.47	-48.30	-38.52
相比安慰剂的平均差异 (95% CI)	-60.73 (-76.62, -44.84)	-59.80 (-74.69, -44.90)	-51.60 (-65.23, -37.97)	-46.59 (-58.60, -34.57)
伊努西单抗或安慰剂 Q4W (他汀类联合或者不联合依折麦布背景治疗基础上)				
安慰剂 (N=26)	5.55	8.33	3.31	8.07
伊努西单抗 450mg Q4W (N=27)	-51.87	-47.31	-46.13	-33.88
相比安慰剂的平均差异 (95% CI)	-57.43 (-73.38, -41.47)	-55.64 (-70.59, -40.69)	-49.44 (-63.13, -35.76)	-41.95 (-54.01, -29.89)

【药理毒理】

药理作用

伊努西单抗是一种针对人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（PCSK9）的全人源单克隆 IgG1 亚型抗体。伊努西单抗与 PCSK9 结合，抑制循环中的 PCSK9 与 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。伊努西单抗通过抑制 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 LDL-C 水平。

毒理研究

生殖毒性

大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄鼠于交配前 4 周和交配期间、雌鼠于交配前 2 周至妊娠第 6 天每周 1 次皮下注射伊努西单抗 30、100、300mg/kg 以 AUC 计，高剂量组为人最大推荐剂量（600 mg Q6W）的 10 倍），未见对雌雄大鼠生育力和早期胚胎发育的不良影响。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生期每周 1 次（妊娠第 6 和 13 天）皮下注射伊努西单抗 30、100、300 mg/kg，各剂量组可见母体毒性，包括体重、摄食量降低、明显母毒性甚至引起死亡；100、300 mg/kg 组件流产；100、300mg/kg 组可见胚胎-胎仔毒性，包括子宫连胎重降低、晚期吸收胎增加、胎盘异常率升高、胎仔骨骼数目减少、骨骼矿化率降低、未骨化率升高，300mg/kg 组可见活胎数减少、着床丢失率增加、胎仔肋骨短小和骨骼变异发生率升高，100mg/kg 组还可见胎仔尿管扩张发生率升高；30 mg/kg（以 AUC 计，约为人最大推荐剂量的 4 倍）剂量时，未见对胚胎-胎仔发育的不良影响。

大鼠围产期毒性试验中，大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 21 天每周 1 次（共给药 6 次）皮下注射伊努西单抗 3、10、30 mg/kg（以 AUC 计，高剂量组为人最大推荐剂量的 4 倍），未见对母体分娩、子代生长发育的影响。

伊努西单抗皮下注射给药后可经大鼠胎盘或乳汁转运至胎仔或仔鼠。

致癌性

伊努西单抗尚未进行致癌性试验。

【贮藏】

于 2-8℃ 避光保存和运输，避免剧烈晃动，请勿冷冻。

【包装】

本品直接接触药品的包材为：预灌封注射器组合件（带注射针）、预灌封注射器用溴化丁基橡胶活塞。1 支 / 盒；一次性预充式自动注射笔、一次性预灌封注射器。

【有效期】

18 个月

【执行标准】

YBS00702024

【批准文号】

(1) 国药准字 S20240041

(2) 国药准字 S20240042

【上市许可持有人】

名称：康融东方（广东）医药有限公司

注册地址：广州市黄埔区康融中路 2 号

邮政编码：510555

电话：4000085183

网址：https://www.akesobio.com/

【生产企业】

企业名称：康融东方（广东）医药有限公司

生产地址：广州市黄埔区康融中路 2 号

邮政编码：510555

电话：4000085183

网址：https://www.akesobio.com/

伊努西单抗注射液自动注射笔使用说明书

★提示：

本说明书中包含伊努西单抗注射液自动注射笔（下文简称伊努西单抗注射笔）的给药注射操作指导，使用本品前请仔细阅读说明书的全部内容，确保在您使用伊努西单抗注射笔前完全掌握所有操作并正确完成给药注射。如在注射给药前仍然对使用操作存在疑惑，请联系您的医护人员或拨打药品说明书上的电话号码。

重要信息

- ◆ 每支伊努西单抗注射笔仅支持单次腹部皮下给药。
- ◆ 每支伊努西单抗注射笔含有 150 mg 伊努西单抗，请与医疗专业人员咨询确认您使用伊努西单抗注射笔的频率和剂量。
- ◆ 在接受注射培训 / 指导前，请勿给自己或他人进行注射给药。
- ◆ 伊努西单抗注射笔仅供成年男女使用。
- ◆ 若蓝色笔帽缺失或不牢固，请勿使用伊努西单抗注射笔。
- ◆ 请勿使用已损坏的伊努西单抗注射笔。
- ◆ 请勿用手指触碰或按压橙色护针套。
- ◆ 不要隔着衣物进行注射给药，在注射前请确保注射部位洁净且无遮挡。
- ◆ 注射前不要提前打开蓝色针帽，打开蓝色针帽后请勿重新将蓝色针帽盖上。
- ◆ 不要重复使用伊努西单抗注射笔。
- ◆ 从冰箱取出伊努西单抗注射笔后检查确认，注射笔必须在室温 20℃-28℃ 环境下放置 30 分钟以上，恢复至室温方可进行给药注射。

自我注射指导	伊努西单抗注射笔储存
请详细阅读以下 4 个操作步骤： 步骤一：使用前检查确认 ☒ 步骤二：自我注射前准备 ☒ 步骤三：注射给药 ☒ 步骤四：结束给药后的安全处理 ☒ 在完成自我给药操作培训前，请勿自行使用伊努西单抗注射笔。	◆ 将自动注射笔放到儿童接触不到的地方； ◆ 使用前，伊努西单抗注射笔应放置在原包装盒中并储存于 2℃ 至 8℃ 的冰箱中； ◆ 使用前，请始终保持伊努西单抗注射笔保存在原包装盒中避免注射笔直接接触光照； ◆ 伊努西单抗注射笔应在室温下恢复 30 分钟以上，并在 24 小时内使用； ◆ 请勿摇晃注射笔、加热注射笔或冷冻注射笔； ◆ 转移注射笔时请轻拿轻放，避免剧烈的振摇，若注射笔不慎掉落，请勿继续使用； ◆ 伊努西单抗注射笔从冰箱取出后如发现注射笔冷冻结霜，请勿使用。

伊努西单抗注射笔的外观



步骤一：使用前检查确认

1.1 从冰箱取出伊努西单抗注射笔，检查注射笔包装和标签是否有损坏或标签标识不清晰等情况，检查产品有效期。☒

	☒ 请勿使用超出产品有效期的伊努西单抗注射笔； ☒ 请勿使用在室温条件下存放超过 24 小时的伊努西单抗注射笔。
--	---

1.2 检查注射笔是否有损坏，检查注射笔视窗中药液外观，应无色至淡黄色澄明溶液。☒

	☒ 当溶液变色、浑浊或观察到颗粒，请勿使用； ☒ 从视窗看到少量气泡和一小截黄色推杆是正常现象，可放心使用。
--	---

步骤二：自我注射前准备

2.1 注射笔放置在室温环境，等待 30 分钟。☒

	☒ 2.2 清洁手部。	☒ 2.3 选择正确的注射部位，腹部（离脐 5~10cm）。	☒ 2.4 用酒精棉片或酒精棉球对注射部位进行消毒。
--	---	--	--

步骤三：注射给药

3.1 水平方向轻轻拔出蓝色笔帽。☒

	☒ 请勿旋转拔出蓝色笔帽； ☒ 准备好注射前，请勿拔出蓝色笔帽； ☒ 取下笔帽后，请在 2 分钟内使用伊努西单抗注射笔，防止药物凝固造成针尖阻塞； ☒ 请勿触摸和挤压橙色护针套。
--	--

3.2 将注射笔垂直置于注射部位附近。☒

	☒ 当橙色护针套 90° 垂直放在皮肤上方时，手握住注射笔的上方贴标签位置，确认可清晰看到注射笔的窗口； ☒ 橙色护针套内有针尖，请勿触摸和挤压橙色护针套。
--	---

	☒ 将注射笔紧紧按压在皮肤上直到看不到橙色护针套，注射全过程保持按压； ☒ 开始注射时会出现第一个“滴答”提示音； ☒ 注射结束时视窗被黄色推杆完全覆盖并听到清脆的第二个“滴答”提示音； ☒ 您的注射将在 30 秒内完成。
--	--

3.4 注射结束提示音后缓慢计数保持 5 秒。☒

	☒ 继续将注射笔紧紧握住并按压在皮肤上； ☒ 缓慢计数 5 秒； ☒ 再次检查视窗是否全部变黄； ☒ 若视窗没有完全变黄时松开笔，请打电话给您的医疗服务提供者； ☒ 在与您的医疗服务提供者沟通前，请勿注射第二针。
--	--

3.5 垂直方向移除注射笔 ☒

	☒ 注射完成后，垂直于注射部位拔出注射笔； ☒ 注射后在注射部位上看到血迹或少量液滴属于正常现象，请用棉球或纱布按压注射部位； ☒ 注射后请勿揉搓注射部位。
--	--

步骤四：结束给药后的安全处理

	☒ 注射笔使用后请将注射笔和蓝色笔帽放在利器盒中； ☒ 请勿将注射笔和蓝色笔帽丢弃在您的家庭垃圾中； ☒ 请勿盖回蓝色笔帽盖。
--	---

伊努西单抗预灌封注射器使用说明书

★提示：

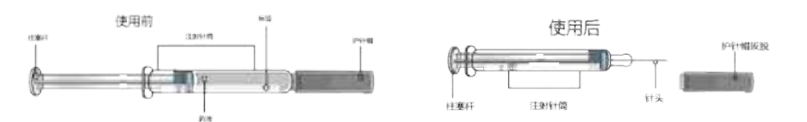
本说明书中包含伊努西单抗预灌封注射器（下文简称伊努西单抗注射器）的给药注射操作指导，使用前请仔细阅读说明书的所有内容，**伊努西单抗注射器仅限于医护人员使用，非专业人员（患者和陪护人员）不可自行使用。**

重要信息

- ◆ 每支伊努西单抗注射器仅支持单次腹部皮下给药。
- ◆ 每支伊努西单抗注射器含有 150mg 伊努西单抗。
- ◆ 若伊努西单抗注射器护针帽缺失，请勿使用。
- ◆ 请勿使用已损坏的伊努西单抗注射器。
- ◆ 不要隔着衣物进行注射给药，在注射前请确保注射部位洁净且无遮挡。
- ◆ 从冰箱取出伊努西单抗注射器后检查确认，注射器必须在室温 20℃-28℃ 环境下放置 30 分钟以上，恢复至室温方可进行给药注射。

注射指导	伊努西单抗注射器储存
请详细阅读以下 4 个操作步骤： 步骤一：使用前检查确认 ☒ 步骤二：注射前准备 ☒ 步骤三：注射给药 ☒ 步骤四：结束给药后的安全处理 ☒	◆ 将伊努西单抗注射器放到儿童接触不到的地方； ◆ 使用前，伊努西单抗注射器应放置在原包装盒中并储存于 2℃ 至 8℃ 的冰箱中； ◆ 使用前，请始终保持伊努西单抗注射器保存在原包装盒中避免注射器直接接触光照； ◆ 伊努西单抗注射器应在室温下恢复 30 分钟以上，并在 24 小时内使用； ◆ 请勿加热注射器或冷冻注射器； ◆ 转移注射器时请轻拿轻放，避免剧烈的振摇，若注射器不慎掉落，请勿继续使用； ◆ 伊努西单抗注射器从冰箱取出后如发现注射液冷冻结霜，请勿使用。

伊努西单抗注射器的外观



步骤一：使用前检查确认

1.1 从冰箱取出伊努西单抗注射器，检查包装和标签是否有损坏或标签标识不清晰等情况，检查产品有效期。☒

	☒ 请勿使用超出产品有效期的伊努西单抗注射器； ☒ 请勿使用在室温条件下存放超过 24 小时的伊努西单抗注射器。
--	---

1.2 检查注射器是否有损坏，从标签未遮盖处检查注射器中药液外观，应无色至淡黄色澄明溶液。☒

	☒ 当溶液变色、浑浊或观察到颗粒，请勿使用； ☒ 看到注射器里有少量气泡是正常现象，可放心使用。
--	---

步骤二：注射前准备

2.1 注射器放置在室温环境，等待 30 分钟。☒

	☒ 2.2 清洁手部。	☒ 2.3 选择正确的注射部位，腹部（离脐 5~10cm）。	☒ 2.4 用酒精棉片或酒精棉球腹部对注射部位进行消毒。
--	---	--	--

步骤三：注射给药

3.1 在水平方向上，一手握住注射器，另一只手轻轻拔出护针帽。☒

	☒ 准备好注射前，请勿拔出护针帽； ☒ 取下护针帽后尽快完成注射； ☒ 不要用手指触摸针头或让针头接触任何东西； ☒ 您不需要移除注射器中的小气泡。
--	---

3.2 一只手挤压注射部位清洁后的皮肤，另一只手将针以 45° 迅速插入皮肤。针头入针后，放开皮肤。慢慢地把柱塞一直推进去，直到所有的液体都被注入。☒

	☒ 不要透过衣服注射； ☒ 不要注射到疼痛、瘀伤、红色、坚硬、疤痕、有妊娠纹或牛皮癣斑块等存在皮损的皮肤上。
--	---

3.3 注射完成后，保持原来的注射角度，松开拇指，轻轻将注射器从皮肤上拔出。☒

	☒ 注射完成后，将棉球或纱布轻轻按压在注射部位上； ☒ 不要摩擦注射部位； ☒ 注射部位轻微出血是正常现象。
--	--

步骤四：结束给药后的安全处理

	☒ 使用后的注射器套上护针帽，放在利器处理容器中； ☒ 请勿将注射器和护针帽丢弃在您的家庭垃圾中； ☒ 不要重复使用已用过的注射器。
--	--

