

核准日期： 2024 年 9 月 26 日

## 托夫生注射液说明书

本品为附条件批准上市。请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

### 【药品名称】

通用名称：托夫生注射液

商品名称：凯盛迪/Qalsody

英文名称：Tofersen Injection

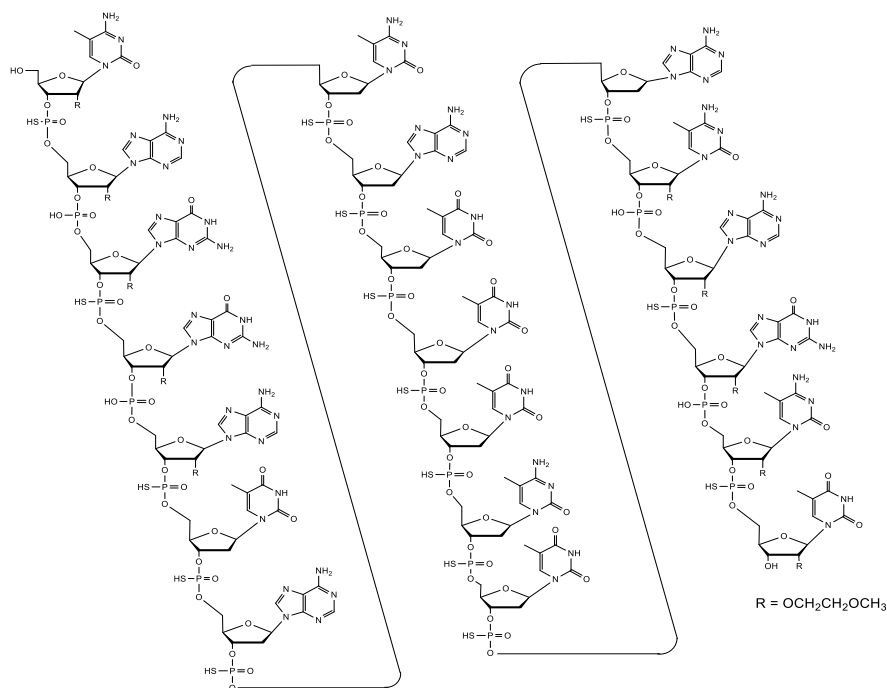
汉语拼音：Tuofusheng Zhushuye

### 【成份】

本品活性成份为托夫生。

化学名称：2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基-P-硫代胞苷基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-腺苷基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-P-对硫代鸟苷基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-鸟苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-P-硫代腺苷基-(3'-O→5'-O)-2'-脱氧-P-硫代胸苷基-(3'-O→5'-O)-2'-脱氧-P-硫代腺苷基-(3'-O→5'-O)-2'-脱氧-5-甲基-P-硫代胞苷基-(3'-O→5'-O)-2'-脱氧-P-硫代胞苷基-(3'-O→5'-O)-2'-脱氧-P-硫代胸苷基-(3'-O→5'-O)-2'-脱氧-P-硫代胸苷基-(3'-O→5'-O)-2'-脱氧-5-甲基-P-硫代胞苷基-(3'-O→5'-O)-2'-脱氧-P-硫代胸苷基-(3'-O→5'-O)-2'-脱氧-5-甲基-P-硫代胞苷基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基胞嘧啶基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-P-硫代腺苷基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-鸟苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基-P-硫代胞苷基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基尿苷

化学结构：



分子式：C<sub>230</sub> H<sub>317</sub> N<sub>72</sub> O<sub>123</sub> P<sub>19</sub> S<sub>15</sub> (游离酸)

分子量：7127.86

**辅料：**氯化钙二水合物、氯化镁六水合物、氯化钾、氯化钠、无水磷酸氢二钠、磷酸二氢钠二水合物、注射用水。

### 【性状】

本品为无色至浅黄色的澄明液体。

### 【适应症】

本品用于治疗携带超氧化物歧化酶 1 (SOD1) 基因突变的肌萎缩侧索硬化 (ALS) 成人患者。

本品为附条件批准上市，有效性和安全性尚待上市进一步确证。

### 【规格】

15ml: 0.1g。

### 【用法用量】

本品应在临床医生的指导下使用。

## 剂量

### 推荐剂量

每次给药的推荐剂量为 100 mg (15 mL)。

起始治疗应每 14 天给予一次负荷剂量，三次负荷剂量后，每 28 天给予一次维持剂量。

### 漏用

如果第二次负荷剂量给药遗漏，应尽快给予本品，并在 14 天后给予第 3 次

负荷剂量。

如果第三次负荷剂量或维持剂量给药遗漏，应尽快给予本品，并在 28 天后给予下一剂量。

#### *治疗维持时间*

应定期评估是否需要持续治疗，并且根据患者对治疗的表现和反应进行个体考虑。

#### **给药方法**

本品应经鞘内注射给药，由有腰椎穿刺经验的临床医生进行给药或在其指导下进行。在配制和鞘内注射本品时，请使用无菌技术。

按照以下步骤准备和给予本品：

#### **制备**

##### *小瓶准备说明*

- 给药前，应在不使用外部热源的情况下，让冷藏的托夫生注射液小瓶温度恢复至室温（25°C）（参见【贮藏】）
- 给药前，应先目视检查托夫生注射液小瓶中的溶液。如果观察到颗粒物或液体不是澄清、无色至浅黄色，请勿给药。
- 请勿振摇托夫生注射液小瓶。

##### *操作准备说明*

- 如果患者的临床状况需要，可考虑镇静。
- 如果患者的临床状况需要，可考虑通过成像指导本品鞘内给药。
- 在取下铝顶盖上的小瓶瓶盖之前，应确认患者已准备就绪。未开封的托夫生注射液小瓶可以放回冰箱（参见【贮藏】）。
- 在鞘内注射前后，应评估患者是否存在与腰椎穿刺相关的潜在疾病，以避免严重的操作并发症。
- 建议注射后进行标准的腰椎穿刺后护理。

#### **给药**

给药前，建议使用腰椎穿刺针引流约 10 mL 脑脊液（CSF）。

给药前，取下小瓶的塑料盖，并将针头连接注射器，以便从小瓶中抽取本品。将针头通过顶盖的中心插入小瓶中，从小瓶中抽取所需剂量 15 mL（相当于 100 mg）。

通过腰椎穿刺针经鞘内推注 1-3 分钟进行本品给药。

- 切勿稀释本品。
- 不需要外部过滤器。
- 本品不含防腐剂。一旦抽入注射器，应立即（从小瓶中取出后 4 小时内）在室温下给药；否则，必须丢弃。

- 单剂量小瓶内任何剩余的未使用药品均应丢弃。

### 【不良反应】

由于临床试验的实施条件各不相同，托夫生临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与其他药物临床试验中观察到的不良反应发生率进行比较，且可能无法反映实践中观察到的发生率。

在安慰剂对照研究 1 和开放标签扩展研究 2 的 147 名 SOD1-ALS 患者中评价了接受托夫生 100mg 治疗的安全性，中位患者暴露时间为 119.4 周（范围为 4-212 周）。研究 1 C 部分约 43% 为女性，57% 为男性；64% 为白人，8% 为亚裔。入组研究 1 C 部分时患者的平均年龄为 49.8 岁（范围为 23-78 岁）。

严重不良反应包括脊髓炎（2.7%）、颅内压升高和/或视乳头水肿（2.7%）、神经根炎（1.4%）和无菌性脑膜炎（1.4%）。最常见不良反应（托夫生组患者发生率≥10%，且发生率大于安慰剂组）为疼痛、疲劳、关节痛、脑脊液白细胞增加和肌痛。表 1 显示了托夫生组患者中发生率≥5%且比安慰剂组发生频率高 5% 或以上的常见不良反应。

**表 1：接受托夫生治疗患者发生率≥5%且比安慰剂组发生频率高>5%的不良反应**

不良反应	研究 1 C 部分	
	托夫生 100 mg (n = 72) %	安慰剂 (n = 36) %
疼痛**	42	22
疲劳	17	6
关节痛	14	6
脑脊液白细胞增加*	14	0
肌痛	14	6
脑脊液蛋白升高	8	3
肌肉骨骼强直	6	0
神经痛	6	0

\*\* 疼痛包括首选术语疼痛、背痛和肢体疼痛。

\*脑脊液白细胞增加包括首选术语脑脊液白细胞增加和脑脊液细胞增多。

### 特定不良反应的描述

在临床试验中，接受本品治疗的患者发生了以下严重不良反应：脊髓炎和/或神经根炎；颅内压升高和/或视神经乳头水肿；无菌性脑膜炎或化学性脑膜炎（参见【注意事项】）。

### 脊髓炎和/或神经根炎

在临床试验中,4名接受100mg托夫生治疗的受试者报告了严重的脊髓炎反应(2.7%),在脊髓炎发作前接受的托夫生剂量数为5-15剂。2名受试者有症状,2名受试者无症状。所有4名受试者均有与该事件相关的异常磁共振成像(MRI)。2名受试者最终中止托夫生治疗,事件消退;其余2名受试者的事件未导致托夫生治疗中止。

2名接受100mg托夫生治疗的受试者报告了严重的神经根炎反应(1.4%),在神经根炎发作前接受托夫生治疗的剂量范围为1-24剂。2例受试者均有症状,但1名受试者MRI未见异常,1名受试者MRI显示异常。2名受试者均未停止托夫生治疗,且症状缓解,但1名受试者留有后遗症。

### 颅内压升高和/或视乳头水肿

在临床试验中,4名接受100mg托夫生治疗的受试者报告了严重的颅内压升高和/或视乳头水肿反应(2.7%),在颅内压升高和/或视乳头水肿发作前接受的托夫生剂量数为7-18剂。所有4例颅内压升高和/或视乳头水肿反应均有症状,MRI检查未发现与该事件相关的结果。1名受试者最终永久停用托夫生治疗,1名受试者中断托夫生治疗。所有反应均通过标准治疗进行处理(参见【注意事项】)。

### 无菌性脑膜炎或化学性脑膜炎

在临床试验中,2名接受100mg托夫生治疗的受试者报告了严重的无菌性或化学性脑膜炎反应(1.4%),出现无菌性或化学性脑膜炎前接受的托夫生剂量数为5-7剂。无菌性或化学性脑膜炎的反应均有症状。1名受试者的MRI检查未发现与事件相关的结果。1名受试者中止托夫生治疗,1名受试者未中止治疗。

### 腰椎穿刺程序

在临床试验中观察到通过腰椎穿刺给予托夫生相关的不良反应。与腰椎穿刺相关的常见不良反应包括头痛、背痛、腰椎穿刺后综合征、感染。这些事件的发生率和严重程度与腰椎穿刺预期发生的事件一致。

在长期扩展研究中,患者重复使用本品后发生非严重不良反应发热。

#### **【禁忌】**

对本品活性成分及任何辅料过敏者禁用。

#### **【注意事项】**

#### 腰椎穿刺

腰椎穿刺过程中,可能会出现不良反应(如头痛、背痛、腰椎穿刺后综合征、感染等)。

### 脊髓炎和/或神经根炎

在接受托夫生治疗的患者中，已有严重不良反应脊髓炎和神经根炎的报告（详见【不良反应】）。

如果出现与脊髓炎或神经根炎一致的症状，应根据诊疗标准开始诊断性检查和治疗。可能需要中断或停用托夫生。

#### 颅内压升高和视神经乳头水肿

在接受托夫生治疗的患者中，已有严重不良反应颅内压升高和/或视神经乳头水肿的报告（详见【不良反应】）。

如果出现与视神经乳头水肿或颅内压升高一致的症状，应根据诊疗标准开始诊断性检查和治疗。

#### 化学系脑膜炎和无菌性脑膜炎

在接受托夫生治疗的患者中，已有严重不良反应无菌性脑膜炎（也称为化学性脑膜炎或药物性无菌性脑膜炎）的报告（详见【不良反应】）。

如果出现与无菌性脑膜炎一致的症状，应根据诊疗标准开始诊断性检查和治疗。

#### 血小板减少和凝血异常

皮下或静脉注射反义寡核苷酸后，曾观察到血小板减少和凝血异常，包括急性严重血小板减少。

如有临床指征，建议在服用托夫生前进行血小板和凝血实验室检测。

#### 肾毒性

皮下和静脉注射反义寡核苷酸后观察到肾毒性。

如果有临床指征，建议进行尿蛋白检测（最好使用第一次晨尿样本）。对于持续升高的尿蛋白，应考虑进一步评估。

#### 对驾驶和使用机器能力的影响

托夫生对驾驶和操作机器的能力有轻微影响。服用本品后出现视力障碍的患者应注意避免驾驶或操作机器。

#### 辅料

##### 钠

该药品每 15 毫升含 52 毫克钠，相当于世界卫生组织建议的成人每日最大膳食摄入量 2 克钠的 3%。

##### 钾

本药品每 15 毫升剂量含钾少于 1 毫摩尔（39 毫克），即基本上“不含钾”。

#### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

##### 妊娠

尚未获得关于妊娠女性使用本品后胎儿发育风险的充分数据，因而无法评价重大出生缺陷、小产或其他母体或胎儿不良结局的药物相关风险。动物研究未发

现与生殖毒性相关的直接或间接的有害影响（参见【药理毒理】）。

不建议怀孕期间及未采取避孕措施的育龄女性接受托夫生治疗。

## 哺乳

没有关于人乳中托夫生或其代谢产物的存在情况、其对母乳喂养婴儿的影响或其对母乳分泌影响的数据。动物药效学数据显示，皮下给药后在哺乳小鼠的乳汁中检测到托夫生。不能排除本品对新生儿/婴儿的风险。

应综合考虑母乳喂养对新生儿/婴儿的益处和治疗对哺乳期女性的益处，决定是否停止母乳喂养或停止/放弃托夫生治疗。

## 【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

## 【老年用药】

在接受托夫生治疗的 166 名患者中，有 22 名患者年龄为 65 岁及以上，其中 2 名患者为 75 岁及以上（参见【临床试验】）。未观察到这些患者与较年轻患者之间的安全性或有效性存在总体差异，但数据有限。

## 【药物相互作用】

尚未开展临床药物相互作用研究。尚未评估其他鞘内药物与托夫生共同给药的情况。

体外研究显示，托夫生不是主要 CYP 酶的底物或抑制剂/诱导剂，也不是主要转运蛋白的底物或抑制剂。

## 【药物过量】

临床试验中未报告与药物过量相关的病例。

如果发生药物过量，应提供医疗护理，包括咨询临床医生并密切观察患者的临床状态。

## 【临床药理】

### 药效学

#### 托夫生对总 CSF SOD1 蛋白的影响

研究 1 C 部分在 SOD1-ALS 患者评价了靶点结合的间接指标总 CSF SOD1（参见【临床试验】）。

在研究 1 C 部分，第 28 周观察到 ITT 人群中托夫生治疗组的总 CSF SOD1 蛋白较基线减少 35%（与基线的几何均值比），安慰剂组受试者的总 CSF SOD1 蛋白较基线减少 2%（托夫生与安慰剂的几何均值比差异：34%；标称  $p < 0.0001$ ）。总 CSF SOD1 一直下降到大约第 56 天，后下降趋势持续。

#### 托夫生对神经丝蛋白的影响

研究 1 C 部分在 SOD1-ALS 患者评价了轴突损伤和神经变性的血液生物标志物血浆 NfL（参见【临床试验】）。

在研究 1 C 部分，第 28 周 ITT 人群中托夫生组受试者的平均血浆 NfL 下降

55%（与基线的几何均值比），安慰剂组受试者的平均血浆 NfL 上升 12%（托夫生与安慰剂的几何均值比差异：60%；标称  $p < 0.0001$ ）。血浆 NfL 持续下降直到约第 113 天，此后保持稳态。磷酸化神经丝重链（pNfH）的下降程度与 NfL 的下降程度相似，在 CSF 中的减少程度与血浆中的减少程度也相似。

### 心脏电生理学

在研究 1C 部分，托夫生 100mg 组 ( $n=41$ ) 的 ECG 测量值与安慰剂组 ( $n=34$ ) 相似。托夫生组 ECG 测量异常的发生率高于安慰剂组，托夫生组 8 名受试者（11.3%）的 Fridericia 公式（QTcF）较基线最大增加 >30 至 60 毫秒，安慰剂组只有 2 名受试者（5.6%）。这种差异的临床意义尚不清楚。托夫生或安慰剂组均无受试者 QTcF 较基线增加 >60 毫秒，也无基线后最大 QTcF >480 毫秒。

### **药代动力学**

#### 吸收

鞘内给予托夫生至 CSF 中，可使托夫生从 CSF 分布至中枢神经系统组织。最大 CSF 谷浓度出现在第三次给药时，即负荷期的最后一次给药。负荷期后每月一次给药的情况下 CSF 中几乎没有托夫生蓄积或无蓄积。托夫生从 CSF 转移到体循环中，达到最大血浆浓度（ $T_{max}$ ）值的中位时间为 2 至 6 小时。每月维持剂量给药后，血浆托夫生暴露量（ $C_{max}$  和 AUC）无蓄积。

#### 分布

托夫生经治患者（ $n=3$ ）的尸检组织显示，鞘内给药的托夫生分布在中枢神经系统组织内。

#### 消除

##### *代谢*

托夫生预计通过核酸外切酶(3'和5')介导的水解作用代谢,其并非是 CYP450 酶的底物、抑制剂或诱导剂。

##### *排泄*

尚未明确主要消除途径。预计主要的消除途径是通过尿液排出托夫生原型及其代谢物。

CSF 中的有效半衰期估计为 4 周。

#### 特殊人群

性别、人种、年龄和体重对血浆中托夫生暴露量的影响无临床意义。这些因素对 CSF 中托夫生暴露量的影响尚不清楚。

##### *肾功能不全和肝功能不全*

尚未在肾功能不全和肝功能不全患者开展评价托夫生药代动力学研究。预计托夫生不会经肝酶代谢。

#### **免疫原性**

通过对 166 名患者的基线后血浆样本抗药抗体（ADA）评价了对托夫生的免疫原性应答。97 名托夫生经治患者（58.4%）发生了治疗中出现的 ADA，其中 14



名为一过性，83 名为持续性。抗药抗体（ADA）的存在显示血浆中托夫生清除率降低了 32%。尚不清楚 ADA 对 CSF 中托夫生清除率的影响。尚未观察到 ADA 对总 SOD1 蛋白减少或血浆 NfL 水平降低有明显影响。尚未观察到 ADA 对安全性（包括超敏反应、速发严重过敏反应和血管性水肿在内的 AE 的发生率）有明显影响。发生严重神经系统事件的个体病例医学审查结果表明事件与 ADA 状态无关。

### 【临床试验】

在一项为期 28 周的随机、双盲、安慰剂对照临床试验中，对因携带 SOD1 突变（经中心实验室确认）的 ALS 导致无力的 23-78 岁患者进行了托夫生疗效评估（研究 1 C 部分）。108 名患者按 2:1 的比例随机接受托夫生 100 mg (n=72) 或安慰剂 (n=36) 治疗 24 周（3 次负荷剂量，随后 5 次维持剂量）。允许合并使用利鲁唑和/或依达拉奉。

预先指定的主要分析人群(n=60, 改良意向治疗[mITT])的缓慢肺活量(SVC) ≥ 预测值的 65%，并符合疾病快速进展的预后富集标准，包括随机化前 ALS 功能评定量表-修订版 (ALSFERS-R) 斜率下降幅度和 SOD1 突变类型。非 mITT 人群 (n=48) 的缓慢肺活量 (SVC) ≥ 预测值的 50%，且不符合疾病快速进展的富集标准。

在总体意向治疗 (ITT) 人群 (合并 mITT 和非 mITT 人群) 中，托夫生组患者和安慰剂组患者的基线疾病特征基本相似，托夫生组自症状发作以来的时间略短，基线时血浆 NfL 较高。托夫生治疗组和安慰剂组自症状发作以来的中位时间分别为 11.4 个月和 14.6 个月，平均基线 ALSFRS-R 评分分别为 36.9 (5.9) 和 37.3 (5.8)。基线时，62% 的患者在使用利鲁唑，8% 的患者在使用依达拉奉。

主要疗效终点为 ALSFRS-R 总评分自基线至第 28 周的变化，在 mITT 人群，与安慰剂组相比，托夫生组 ALSFRS-R 较基线的下降幅度较小，结果不具有统计学显著性（托夫生-安慰剂校正后的平均差异[95% CI]: 1.2 [-3.2, 5.5]）。其他次要疗效终点未达到统计学显著性。

血浆 NfL 和 CSF SOD1 蛋白在第 28 周较基线变化的次要终点名义上具有统计学显著性（参见表 2）。在基于性别、自症状发作以来的疾病持续时间、发作部位和利鲁唑/依达拉奉使用情况的所有亚组中，一致观察到 NfL 水平降低。

**表 2：研究 1 C 部分第 28 周托夫生的生物标志物结果**

生物标志物终点	托夫生	安慰剂
<b>血浆 NfL</b>		
<b>ITT 人群</b>	N=72	N=36
与基线值的校正后几何均值比	0.45	1.12
托夫生与安慰剂的几何均值比差异 (95% CI)	0.40 (0.33, 0.49)	
标称 p 值 (ANCOVA+MI)	<0.0001	
<b>mITT 人群</b>	N=39	N=21
与基线值的校正后几何均值比	0.40	1.20

托夫生与安慰剂的几何均值比差异 (95% CI)	0.33 (0.25, 0.45)
标称 p 值 (ANCOVA+MI)	<0.0001

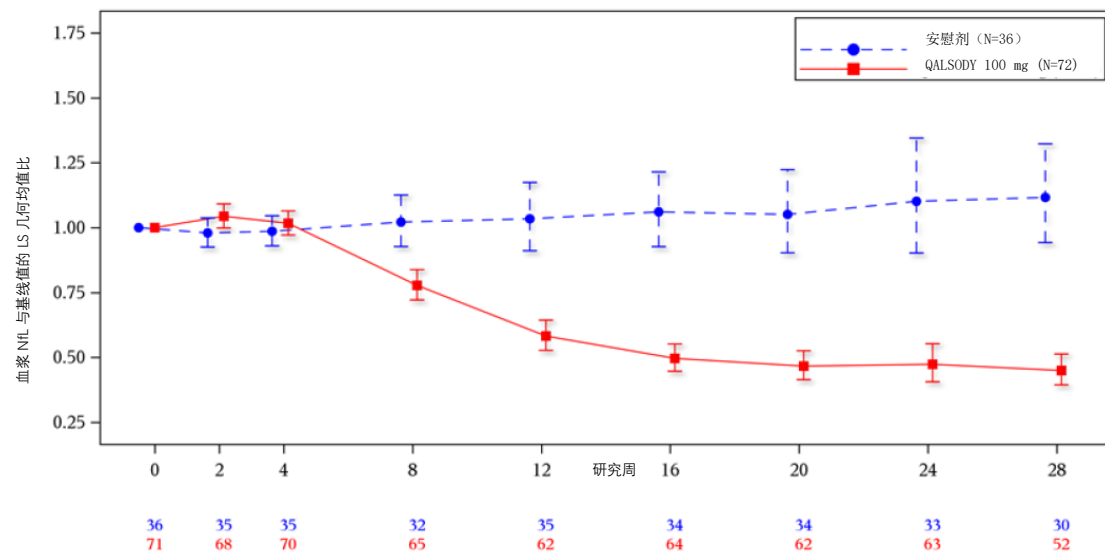
脑脊液 SOD1 蛋白		
<b>ITT 人群</b>	N=72	N=36
与基线值的校正后几何均值比	0.65	0.98
托夫生与安慰剂的几何均值比差异 (95% CI)	0.66 (0.57, 0.77)	
标称 p 值 (ANCOVA+MI)	<0.0001	
<b>mITT 人群</b>	N=39	N=21
与基线值的校正后几何均值比	0.71	1.16
托夫生与安慰剂的几何均值比差异 (95% CI)	0.62 (0.49, 0.78)	
标称 p 值 (ANCOVA+MI)	<0.0001	

注 1: N 为有基线值的患者人数。

注 2: MI 用于缺失数据。模型包括治疗、利鲁唑或依达拉奉的使用情况、相关基线评分和基线后值 (自然对数转换数据)。针对 mITT 和非 mITT 使用了独立的模型, 并将其合并用于 ITT 分析。

注 3: 根据 ANCOVA 模型获得较基线变化的与基线值的校正后几何均值比、与基线值的校正后几何均值比治疗差异和相应的 95% CI 以及标称 p 值, ANCOVA 模型将治疗作为固定效应, 并对以下协变量进行校正: 自症状发作以来的基线疾病持续时间、相关基线评分和利鲁唑或依达拉奉的使用情况。该分析基于自然对数转换数据。

图 1：按研究周列出的研究 1 C 部分 ITT 人群的血浆 NfL 与基线值的校正后几何均值比



完成研究 1 后，患者可以选择入组开放标签扩展研究。在第 52 周的期中分析中，在开放标签扩展研究中开始接受托夫生的既往安慰剂组患者观察到 NfL 水平降低，与研究 1 中托夫生组患者观察到的降低程度相似。与接受安慰剂/延迟开始接受托夫生的患者相比，提前开始接受托夫生的患者 ALSFRS-R、SVC 占预测值百分比和手持式测力计（HHD）megascor 出现下降减缓趋势，但无统计学显著性。通过对所有开放标签随访的期中分析，提前开始接受托夫生的患者的死亡或永久通气风险也出现下降减缓趋势，但未观察到统计学显著性。由于对照研究以外收集的数据存在局限性，应谨慎解读这些探索性分析的数据，该分析可能会受到混杂因素的影响。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

托夫生是一种反义寡核苷酸，通过与 SOD1 mRNA 结合使 SOD1 mRNA 降解，从而减少 SOD1 蛋白合成。

#### 毒理研究

##### 遗传毒性

托夫生 Ames 试验、体外哺乳动物细胞染色体畸变试验和小鼠体内微核试验结果均为阴性。

##### 生殖毒性

在小鼠生育力和胚胎-胎仔发育毒性组合试验中，雄性小鼠于交配前 4 周和交配期间、雌性小鼠于交配前 2 周和交配期间至妊娠第 14 天隔天一次皮下注射托夫生 3、10、30 mg/kg，高剂量下可见对雄性生殖器官的不良影响（生精小管变性、生精小管扩张、精子滞留、上皮细胞凋亡、睾丸细胞碎片增加和附睾精子减少），但未见对雄性生育力的不良影响，未见对雌性生育力的不良影响和胚胎-胎仔发育毒性。对雄性小鼠生殖器官毒性的无影响剂量（10 mg/kg）下的血浆暴露量约为人推荐剂量（RHD）100 mg 下人体血浆暴露量的 2 倍。高剂量（30 mg/kg）

下的血浆暴露量约为 RHD 100 mg 下人体血浆暴露量的 4 倍。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中,妊娠兔在器官发生期(妊娠第 7 天至第 19 天)隔天一次皮下注射托夫生 3、10、30 mg/kg, 未见胚胎-胎仔发育毒性。高剂量(30 mg/kg) 下的血浆暴露量约为 RHD 下人体血浆暴露量的 20 倍。

小鼠围产期毒性试验中, 雌性小鼠于妊娠第 6 天至第 22 天以及从哺乳期第 1 天至第 21 天隔天一次皮下注射托夫生 3、10、30 mg/kg, 未见围产期发育毒性。高剂量(30 mg/kg) 下的血浆暴露量约为 RHD 下人体血浆暴露量的 4 倍。

哺乳期小鼠皮下注射给予托夫生, 在乳汁中可检测到药物。

### **致癌性**

尚未开展托夫生的致癌性试验。

### **【贮藏】**

避光, 密闭, 2~8℃保存。请勿冷冻。

如果无法冷藏, 本品置于原包装盒中, 可在不超过 30℃下避光储存不超过 14 天。

如果从原包装盒中取出, 未开封的托夫生注射液小瓶可从冰箱中取出和放回, 必要时, 在不超过 30℃下放置每天不超过 6 小时, 最多放置 6 天(36 小时)。

### **【包装】**

中硼硅玻璃管制注射剂瓶(无色)和注射制剂用氯化丁基橡胶塞。

包装规格: 1 瓶/盒。

### **【有效期】**

42 个月。

### **【执行标准】**

JX20240094

### **【批准文号】**

国药准字 HJ20240102

### **【上市许可持有人】**

名称: Biogen MA Inc.

注册地址: 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142 United States of America

### **【生产企业】**

企业名称: Biogen US Corporation

生产地址: 900 Davis Drive, Research Triangle Park, NC 27709 United States of America

### **【境内联系人】**

名称: 渤健生物科技(上海)有限公司

地址：上海市徐汇区陕西南路 288 号 20 层 2001、2008-16 室

邮政编码：200031

电话号码：400 819 8566

传真号码：021-54665605

网址：<https://www.biogen.cn/>