



警告：進行性多節腦白質病變
 使用TYSABRI可能增加進行性多節腦白質病變(PML)發生的風險。進行性多節腦白質病變是一種腦部的伺機性病毒感染症，通常會導致死亡或嚴重的失能。引發進行性多節腦白質病變(PML)的風險因素包括療程的長短、先前使用過免疫抑制劑和帶有抗JC病毒抗體等。在初始和繼續使用TYSABRI治療時應一併考慮這些因素狀況的預期利弊風險。(參見使用時警語和注意事項4.4)。

- 使用本藥的病人必須被告知使用本藥的風險並給予病人提示卡(參見病人用藥說明書)。接受本藥治療超過兩年之病人必須再次被告知使用本藥之風險，特別是PML風險的增加；對於病人的照護者也應予以提示PML的早期病徵。醫藥專業人員必須監測使用TYSABRI的病人，觀察是否有與進行性多節腦白質病變相關的新病徵或症狀。當懷疑進行性多節腦白質病變的任何病徵或症狀出現時，應立即停止TYSABRI之給藥。採用軀腦影劑的腦部磁振造影(MRI)和針對JC病毒DNA的腦脊液分析都是被建議用來確定診斷的工具(參見4.3禁忌症與4.4使用時的警語和注意事項之進行性多節腦白質病變)。
- 由於PML的風險，使用本藥必須經由風險管理計畫(參見使用時的警語和注意事項4.4)的風險評估及管理計畫(REMS)的管控規畫才能給藥。

- 品名**
泰吉利濃縮靜脈輸注液300毫克
- 成分含量**
每毫升含20毫克natalizumab
經稀釋後(請見6.6節)的輸注溶液約含2.6mg/ml的natalizumab
Natalizumab為利用DNA重組技術於噬菌體動物細胞株中製造出的重組類似人類α4-integrin抗體。
- 劑型**
濃縮靜脈輸注液
無色澄澄到微乳白液
- 臨床特性**
單一藥物治療反覆發作型多發性硬化症，其病患群為下列18歲以上之成人患者
 - 已使用β-interferon治療，但是無法有效控制病情的反覆發作型多發性硬化症患者
說明：這類病人係經已常規使用β-interferon治療(通常是一年以上)於過去一年中，病人有至少一次以上發作且有9個以上的腦部MRI T2增強訊號病灶或1個以上大的發作病灶。與前一年相比，發作次數不變或增加，或持續嚴重發作均屬於對藥物無反應者。
 - 病情變惡化者的反覆發作型多發性硬化症患者
說明：這類病人係經一年中發生2次(含)以上失能發作且有1個(含)以上的腦部MRI軀增強病灶或T2增強訊號病灶相較前一次腦部MRI有明顯增加。

4.2 用法用量
 開始使用TYSABRI療法時，應由有診斷及治療症狀經醫師的專科醫師進行，並持續接受他們的監督，並於可適時進行腦部磁振造影(MRI)的醫療中心進行。
 接受TYSABRI治療的病人必須給予他們病人提示卡，並告知本醫藥產品的相關風險(參閱仿單)。治療2年之後，應再次告知病人TYSABRI的相關風險，尤其是會增加發生進行性多節腦白質病變(PML)的風險，也應一併將PML的早期徵兆和症狀告知病人的照護人。
 病人接受治療期間應能夠隨時取得適當處置資源以及可進行MRI。

部分病人可能曾接觸免疫抑制劑藥物(例如mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil)。這些藥品可能造成長期免疫抑制，即使已停用藥物。因此醫師在開始使用TYSABRI治療這些病人之前，必須確認他們並非處於免疫功能低下的狀態(另參閱章節4.4)。

用量
 TYSABRI必須由符合本藥風險管理計畫(TYSABRI Risk Management Plan; TYSABRI RMP)資格的專科醫師在確實遵循本藥風險管理計畫重要指引下使用，並於設有MRI設備的醫療院所治療(參見警語與注意事項5.2)。本藥治療多發性硬化症之劑量為每4週靜脈滴注300mg一次，滴注時間為1小時以上。

如果病人接受治療超過6個月後，仍未產生治療效益，必須再次謹慎考慮是否繼續治療。
 根據有對照組的雙盲試驗建立了natalizumab使用2年的安全性及療效資料。經過2年之後，只有再次評估可能的效益與風險之後，才可考慮是否繼續治療。應再次告知病人PML的相關風險因素，例如治療持續時間。接受TYSABRI治療前曾使用免疫抑制劑，以及出現抗John Cunningham病毒(JC病毒)抗體(請參閱章節4.4)。

再度使用
 目前尚未建立再度使用的療效，相關的的安全性請參閱章節4.4。

特殊族群
老年人
 因為尚無此族群的相關資料，不建議將TYSABRI使用於年齡超過65歲以上之病人。

腎及肝功能不全
 目前尚無研究來評估腎及肝功能不全可能造成的影響。
 根據排除轉轉以及該族群肝藥動學的結果，推測不需要為腎及肝功能不全的病人調整劑量。

兒童族群
 TYSABRI不可用於未滿18歲的兒童與青少年(請參閱4.3節)。

給藥用法
 TYSABRI為靜脈輸注用藥。
 輸注前的藥品稀釋方式請參閱6.6節。
 輸注之後(請參閱6.6節)，以約1小時完成輸注，且應於輸注期間以及輸注完成後1小時內，觀察病人是否出現過敏反應的徵兆與症狀。

4.3 禁忌症
 TYSABRI不可以快速輸注(bolus injection)方式給藥。

4.3 禁忌症
 對natalizumab或6.1節所列之任何賦形劑過敏。
 進行性多節腦白質病變(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)。
 伺機性感染風險增加的病人，包括免疫功能低下的病人(包括正接受免疫抑制療法的人，或因之前的療法例如dmixoxantrone或cyclophosphamide而導致免疫功能不全的病人，另參閱4.4及4.8節)。

與β干擾素或glatiramer acetate併用。
 已知罹患活性惡性腫瘤，表皮基底細胞癌病人不在此限。
 未滿18歲的兒童與青少年。

4.4 使用時的警語和注意事項
 使用TYSABRI與風險管理計畫
 使用本藥應遵守TYSABRI風險管理計畫的各項規定，在這個管理計畫中規定：

- 本藥品的使用必須是由專科醫師且在設有MRI設備之醫療院所內執行。
- 使用本藥的專科醫師須接受過本藥產品訓練，確認其充分瞭解本藥。
- 病人須清楚被告知進行性多節腦白質病變(PML)的風險並簽署治療同意書。
- 第一次使用前，病人應有三個月內的MRI影像。
- 每次輸注前須再次確認病人同意繼續接受本藥治療。
- 每次輸注前，醫師應再次評估病人的治療情形與是否存在藥物不良反應，確認病人願意繼續接受治療，並填寫輸注前檢查表(Pre-infusion Patient Checklist)。
- 建議第一次輸注後的第3個月及第6個月重新評估病人情況，之後的每6個月至少一次定期回診追蹤。

另外，醫師及病人都應注意：使用本藥必須每一個案共同討論治療利益與不良反應風險做成結論是否使用本藥。醫師應確認病人取得並閱讀本藥的醫療資訊與警示，病人應接受醫師給予必要的醫療指導與資訊。如發生嚴重藥物不良反應，應立即通知本公司及依循藥物不良反應通報系統通報不良反應。
 首次輸注後的第3個月與第6個月評估與隨後每6個月的重新評估藥物療效與不良反應均應落實，以評估與最小化進行性多節腦白質病變(PML)藥物不良反應發生的。

進行性多節腦白質病變(PML)
 已知使用TYSABRI容易增加發生PML風險，此為JC病毒造成的伺機性感染，可能致命或導致重度失能。由於會增加罹患PML的風險，因此專科醫師與病人應針對個人再次考慮TYSABRI治療的效益與風險；治療期間必須定期監控病人，也應一併將PML的早期徵兆和症狀告知病人的照護人。JC病毒也會造成JC病毒顆粒相關免疫球蛋白變(GCN)，已通報有接受TYSABRI治療的病人出現此病變。JC病毒GCN的症狀與PML的症狀相似(即小腦症候群)。

- 下列風險因子與PML的風險增加有關。
 - 具有抗JC病毒抗體。
 - 治療持續時間，尤其是超過2年。2年之後，應再次告知病人TYSABRI的PML相關風險。
 - 接受TYSABRI治療之前使用免疫抑制劑。

抗JC病毒抗體陽性的病人發展出PML的風險高於抗JC病毒抗體陰性的病人。具有PML全部三種風險因子的病人(即抗JC病毒抗體陽性且已接受超過2年的TYSABRI療法以及曾接受免疫抑制劑療法)，其罹患PML的風險顯著較高。

接受TYSABRI治療的抗JC病毒抗體陽性病人，如果之前未曾使用免疫抑制劑，則抗JC病毒抗體反應的程度(指數)與PML風險的程度有關。

接受TYSABRI治療時有高風險的病人，只有當效益大於所受的風險時，才可繼續接受治療。請參閱醫師資訊與處置指南，以了解不同病人子群體的PML風險估算值。

抗JC病毒抗體檢測
 抗JC病毒抗體檢測可提供TYSABRI治療之風險分層的支持性資訊。建議在開始TYSABRI療法之前或對正接受本藥品治療但不清楚抗體狀態的病人，檢測血清中的抗JC病毒抗體。抗JC病毒抗體陽性的病人仍可能有罹患PML的風險，原因例如新感染JC病毒、抗體狀態波動或是檢測結果為偽陰性。建議抗JC病毒抗體陰性的病人每6個月重新檢測一次。低指數且未曾使用免疫抑制劑的病人，讓他們治療時間達到2年時，建議每6個月重新檢測一次。

抗JC病毒抗體檢測法(ELISA)不可用於診斷PML。抗JC病毒抗體檢測不可用於血漿置換期或血漿置換後至少兩週內進行，因為血漿置換會除去血清中的抗體。

抗JC病毒抗體檢測的進一步資訊請參閱醫師資訊與處置指南。

使用MRI檢險PML
 開始TYSABRI療法之前，應取得最近(通常為3個月內)的MRI結果作為參考，且應至少每年重覆進行一次MRI檢查。對於PML風險較高的病人，應考慮採取縮短版計進行較頻繁的MRI檢查(例如每3至6個月一次)。這些病人包括：

- 具有PML全部三種風險因子的病人(即抗JC病毒抗體陽性且已接受超過2年的TYSABRI療法以及曾接受免疫抑制劑療法)。
- 抗JC病毒抗體指數較高、已接受TYSABRI療法超過2年且未曾接受免疫抑制劑療法的人。

目前的證據顯示，指數低於0.9以下為PML低風險，而後接受TYSABRI超過2年的病人會大幅增加高於1.5(參閱醫師資訊與處置指南)以下了解進一步的資訊)。

何正接受TYSABRI治療且出現神經症狀及/或MRI中新出現腦部病灶的多發性硬化症(MS)病人，應將PML視為鑑別診斷事項之一。

過去曾通報過發生沒有症狀但依據MRI以及腦脊液中含有JC病毒 DNA而診斷為PML的病例。
 對於接受TYSABRI治療的病人，醫師在管控病人的PML風險時，應參閱醫師資訊與處置指南以了解進一步資訊。

可能疑似為PML或JC病毒 GCN，必須暫時停藥直到排除PML的可能性為止。
 臨床醫師應評估病人，以判定病人出現的症狀是否暗示出現神經功能不全。若是，那麼這些症狀是否為典型的多發性硬化症，或者可能是PML或JC病毒 GCN。如果有任何疑慮，應依照醫師資訊與處置指南(參閱教育指南)進一步評估，包括建議使用硬化的MRI掃描(與治療之前的基期MRI結果比較)、CSF檢測是否有JC病毒DNA，以及再次進行神經學評估。一旦臨床醫師排除PML或JC病毒 GCN的可能性(如果臨床上有任何疑慮，必要時重覆進行臨床、造影及/或實驗室檢查)，則可恢復TYSABRI治療。

醫師應特別注意與PML或JC病毒GCN相關病人病人可能不會注意到症狀(例如認知、精神症狀或小腦症候群)。應建議病人告知其伴侶或照護人有關其正在接受的治療，因為他們可能有意注意到病人沒有意識到的症狀。

曾通報有一名病人在終止TYSABRI治療之後罹患PML，終止時並未發現有PML的徵兆。在停用TYSABRI之後約6個月內，病人與醫師應繼續依循相同的監測計畫，且應留意任何暗示病人可能罹患PML的新徵兆或症狀。

如果病人發展出PML，必須永久停用TYSABRI。
 已有免疫功能不全的病人在重建免疫系統之後PML獲得改善。

PML與免疫重建炎症症候群(Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS)
 幾乎所有使用TYSABRI而發生PML的病人存在併發性本藥(例如透過血漿置換)之後，均發生IRIS(請參閱章節5.2)。一般認為IRIS是因為PML病人恢復免疫功能所引起，可能造成嚴重的神經併發症，且可能致命。在從PML復原的期間，應監測病人是否發展出IRIS(已有接受TYSABRI治療而罹患PML的病人，在血漿置換之後幾天至數週內發生IRIS)，並妥當治療PML期間期間相關的發炎反應(進一步資訊請參閱醫師資訊與處置指南)。

感染包括其他伺機性感染
 也會通報有使用TYSABRI的病人出現其他伺機性感染，主要發生於免疫功能不全的克隆氏症病人或罹患重大共發疾病的病人，然而對於使用本藥品但沒有這些共發疾病的病人，仍無法排除會增加其他伺機性感染的可能性。也曾於接受TYSABRI單藥治療的多發性硬化症(MS)病人身上發現伺機性感染(請參閱章節4.8)。

TYSABRI會增加發生腦炎和腦膜炎(由單純疱疹與帶狀疱疹病毒造成的風險)。上市後曾通報有接受TYSABRI治療的多發性硬化症病人出現嚴重、危及生命且有時導致死亡的病例(請參閱4.8節)。如果病人發展病毒性腦炎或腦膜炎，應停止用本藥品，並妥當治療疱疹病毒腦炎或腦膜炎。

閉止處方者應注意TYSABRI治療期間發生其他伺機性感染的可能性，且應將它們納入接受TYSABRI治療之病人的感染鑑別診斷當中。如果疑似發生伺機性感染，應暫時停用TYSABRI，直到透過進一步評估，排除這類感染的可能性為止。

如果正接受TYSABRI治療的病人發生伺機性感染，必須永久停用本藥品。

教育指南
 預計開立處方TYSABRI的所有醫師必須確認他已熟悉醫師資訊與處置指南。
 醫師必須與病人討論TYSABRI療法的效益與風險，並提供他們病人提示卡。應告知病人，如果他們出現任何感染，必須告知醫師他們正接受TYSABRI的治療。
 醫師應告知病人持續治療、不可中斷的重要性，尤其是在開始治療的前幾個月(參閱過敏)。

過敏
 已知TYSABRI可能引發過敏反應，包括嚴重的全身性過敏反應(請參閱章節4.8)。這些反應通常發生於輸注期間或輸注完成之後最多1小時內。輸注早期以及曾短暫接受輸注TYSABRI(一或兩次輸注)之後再次使用TYSABRI的病人，以及長期(三個月以上)未接受治療的病人，具有最高的過敏風險。不過每次輸注都應考慮過敏反應的風險。

病人應於輸注期間以及輸注完成後1小時內接受觀察(請參閱章節4.8)。應確保病人能夠隨時取得過敏反應處置資源。

在出現第一個過敏症狀或徵兆時，便應停用TYSABRI並開始給予適當治療。
 對於曾出現過敏反應的病人，必須永久停用TYSABRI。

同時或曾接受免疫抑制劑的治療
 目前尚未完全建立TYSABRI與其他免疫抑制療法以及抗腫瘤療法併用時的安全性與療效。這些藥物與TYSABRI併用可能會增加感染風險，包括伺機性感染，因此不可併用(請參閱章節4.3)。

曾接受免疫抑制劑藥品治療的病人有較高的PML風險。對於曾接受免疫抑制劑藥品治療的病人，應謹慎小心，應讓病人有時恢復免疫功能。開始TYSABRI治療之前，醫師必須個別評估每位病例，判定是否有免疫功能不全的跡證(請參閱4.3節)。

於第三期MS臨床試驗中，病人因復發而使用皮質類固醇，此併用情形並未增加感染率。短期使用皮質類固醇可與TYSABRI併用。

免疫原性
 疾病急性發作或輸注相關事件可能表示體內發展出針對natalizumab的抗體。在這些病例中，應評估是否出現抗natalizumab抗體。如果在至少6週之後的確認性檢測中仍保持陽性，則應終止治療，因為持續出現抗體會大幅降低TYSABRI的療效，且增加過敏反應的發生率(請參閱4.8節)。

由於曾短期使用TYSABRI之後長時間未接受治療的病人，有較高的風險會發展出抗natalizumab抗體。在這些病例中，應評估是否出現抗natalizumab抗體。如果在至少6週之後的確認性檢測中仍維持陽性，病人則不應再接受TYSABRI治療。

肝臟事件
 在上市後監測中曾有自主通報發生肝損傷的嚴重不良反應。這些肝損傷可能發生於治療的任何時期，甚至是第一次給藥之後。這些事件有些病例中，在再次投予TYSABRI時，再次出現這些反應。有些曾有肝檢測異常醫療病史的病人在接受TYSABRI治療期間，出現肝檢測異常急性發作。應妥當監測病人是否出現肝功能障礙，並指示病人如果發生可能表示有肝損傷的徵兆和症狀(例如黃疸和嘔吐)時，應與醫師聯絡。如果出現重大肝損傷，應停用TYSABRI。

停止TYSABRI療法
 如果決定停止natalizumab治療，醫師需要注意在接受最後一劑藥物之後約12週內，病人血液內仍存有natalizumab，因此具有藥物效力學作用(例如紅細胞計數增加)。在此期間開始其他療法將如同與natalizumab併用。於臨床試驗中，在此期間開始干擾素以及glatiramer acetate這一類的藥品不會增加安全性風險。目前沒有關於MS病人併用免疫抑制劑藥物的資料。在停用natalizumab之後應继续使用這些藥品，可能會導致附加的免疫抑制效果。每件病例都應個別謹慎考量這個狀況，可能需要的natalizumab臨床期前臨床試驗中，治療復發時短期使用類固醇不會增加感染發生率。

TYSABRI中的鈉含量
 每小瓶TYSABRI的鈉含量有2.3 mmol (或52 mg)的鈉。如果稀釋於100 ml的氯化鈉9 mg/ml (0.9%)中，本藥品每劑含有17.7 mmol (或406 mg)的鈉。使用時請閱讀及需要控制鈉攝取量的病人。

4.5 與其他藥品的交互作用以及其他形式的交互作用
 TYSABRI不可與β干擾素或glatiramer acetate併用。(請參閱章節4.3)。

接種疫苗
 在接種疫苗分配、開放性、有60名復發性MS病人試驗中，接受TYSABRI治療6個月的病人與未接受治療的對照病人相比之下，在回體性抗原(破傷風類毒素)引發的體液性免疫反應沒有顯著差異，在新抗原(輪孔環血氣蛋白)引發的體液性免疫反應也僅是稍延後、程度稍低。尚未進行活性疫苗的相關試驗。

4.6 生殖能力、懷孕及授乳
懷孕
 動物研究已顯示具有生殖毒性(請參閱章節5.3)。

根據臨床試驗、前瞻性懷孕登錄庫、上市後病例以及現有文獻的資料，並未發現TYSABRI顯著影響懷孕結果。
 目前完成的前瞻性TYSABRI懷孕登記中，有355件具有懷孕結果的記錄。有316件為活產，其中29件通報為有先天缺陷。這29件中有十六件屬於重大缺陷。此缺陷率相當於其他由MS病人登記之懷孕結果的缺陷率。沒有觀察到TYSABRI的先夭缺陷有何特殊型態。

在已發表文獻所通報的病例中觀察到，如果母體在懷孕第二期曾接觸TYSABRI，新生兒會有暫時性程度至中度的血小板減少以及貧血。如果女性病人在使用TYSABRI期間懷孕，應考慮停用本藥品。懷孕期間使用TYSABRI的效益與風險評估應考量病人的臨床狀況，以及併用本藥品之後疾病是否會恢復活性。

哺乳
 Natalizumab會分泌至人類乳汁中。目前不清楚natalizumab對新生兒/嬰兒的影響。TYSABRI治療期間應停止哺乳。

生殖能力
 在使用高於人類劑量的動物試驗中，觀察到母天竺鼠的生殖能力下降；natalizumab並不會影響雌性天竺鼠的生殖能力。
 由動物試驗結果推測人類接受最大建議劑量的natalizumab之後，不太可能影響到生殖能力的表現。

4.7 對駕駛及機械操作能力的影響
 並未針對TYSABRI試驗其對駕駛能力或操作機械能力的影響。然而由於常通報發生暈眩，應告知出現此不良反應的病人不要駕駛或操作機械，直到暈眩緩解為止。

4.8 不良反應
 安全性概況摘要
 在安慰劑對照試驗中，有1,617名MS病人接受natalizumab治療，在最多持續2年(安慰劑：1,135)，這些接受natalizumab治療的病人有5.8%出現導致終止治療的不良事件(安慰劑：4.8%)。在2年的試驗期間，接受natalizumab治療的病人中，有43.5%通報出現不良事件(安慰劑：39.6%)。

在有安慰劑對照的試驗，在接受natalizumab建議劑量治療的多發性硬化症病人中，發生率最高的不良反應為暈眩、噁心、荨麻疹以及輸注相關發冷。

不良反應列表
 Natalizumab組發生率比安慰劑組發生率高0.5%的不良反應如下所示。

這些反應通報時使用MedDRA常用術語，依據MedDRA主要系統器官加以分類。通報率的定義如下：
 常見(≥ 1/100至 < 1/10)，不常見(≥ 1/1,000至 < 1/100)，在各個頻率分組中，不良反應的排列順序依嚴重程度遞增。

MedDRA系統器官分類	不良反應	通報率
感染及寄生蟲感染	泌尿道感染	常見
	鼻咽炎	常見
	鼻癢	常見
免疫系統異常	過敏	常見
	過敏	不常見
	暈眩	常見
神經系統異常	進行性多節腦白質病變(PML)	不常見
	頭痛	常見
	暈眩	常見
腸胃消化系統異常	嘔吐	常見
	噁心	常見
	關節痛	常見
肌肉骨骼與結締組織異常	發冷	常見
	發熱	常見
	疲倦	常見

特定不良反應的相關說明

輸注反應
 於為期2年、有對照組的MS病人臨床試驗中，輸注相關事件的發生率與輸注期間或輸注完畢之後1小時內發生的不良事件。接受natalizumab治療的MS病人中有23.1%發生這些事件(安慰劑：18.7%)。Natalizumab組發生率高於安慰劑組的事件包括暈眩、噁心、荨麻疹以及發冷。

過敏反應
 於為期2年、有對照組的MS病人臨床試驗中，最多有4%病人發生過敏反應。接受TYSABRI治療的病人只有不到1%發生過敏性/類過敏反應。過敏性反應通常發生於輸注期間或輸注完成之後1小時內(請參閱章節4.4)。於上市後使用經驗中，曾通報發生有下列相關症狀的過敏性反應：除了較常見的皮疹與荨麻疹等症狀，還曾發生低血壓、高血壓、胸膈不適、呼吸困難、血管性水腫。

免疫原性
 於為期2年、有對照組的MS病人臨床試驗中，有10%的病人可偵測到抗natalizumab抗體。約6%的病人發展出持續存在抗natalizumab抗體(至少6週之後再次檢測依然為陽性)。另有4%病人只有一次偵測到抗體。抗體持續存在會大幅降低TYSABRI的療效，並增加過敏反應發生率。其他與抗體持續存在有關的輸注相關反應包括發冷、噁心、嘔吐以及潮紅(請參閱章節4.4)。

如果在約6個月的治療之後，疑似存在持續性抗體(因為發冷降低或出現輸注相關事件所導致)，則該抗體可被偵測且可藉由在第一次檢測結果為陽性之後6週再檢測一次以茲確認。由於持續存在抗體的病人可能會降低療效，或者過敏性或輸注相關反應的發生率會增加，因此發展出持續性抗體的病人應終止治療。

感染包括PML以及其他伺機性感染
 於為期2年、有對照組的MS病人臨床試驗中，接受natalizumab治療以及接受安慰劑治療的病人，感染率均為約1.5/病人年。一般而言，接受natalizumab治療以及接受安慰劑治療的病人有相似的感染性事件。MS臨床試驗中通報有一例腦孢子菌引發之癱瘓。其他臨床試驗中，通報有其他伺機性感染，其中有些為致命病例。多數病人在感染期間並未中斷natalizumab治療，並在經過妥善治療之後恢復。

臨床試驗中，接受natalizumab治療的病人，飽疹病毒感染(水痘-帶狀疱疹病毒、單純疱疹病毒)的發生頻率略高於接受安慰劑治療的病人。上市後經驗中，曾通報有接受TYSABRI治療的多發性硬化症病人出現由單純疱疹或帶狀疱疹病毒造成的嚴重、有生命危險且有時導致死亡的腦炎和腦膜炎病例。TYSABRI治療開始至發病之間的這段期間，可能是幾個月至數年(請參閱4.4節)。

臨床試驗、上市後觀察試驗以及上市後被動式藥物安全監視中，均曾通報有PML病例。PML通常會導致重度失能或死亡(請參閱4.4節)。TYSABRI的上市後使用期間，也曾通報出現JC病毒 GCN病例。JC病毒 GCN的症狀與PML相似。

肝臟事件
 在上市後監測曾有自發通報發生肝損傷、肝膽酵素增加、高膽紅素血症的病例(請參閱4.4節)。

貧血與溶血性貧血
 在上市後觀察試驗中，接受TYSABRI治療的病人曾通報出現罕見、嚴重的貧血與溶血性貧血病例。

惡性腫瘤
 在2年治療期間，接受natalizumab治療的病人與接受安慰劑治療的病人在發生惡性腫瘤的發生率與對照組沒有觀察到差異。然而，目前需要觀察更長的治療期間，才能夠排除natalizumab會影響惡性腫瘤的可能性。(請參閱4.3節)。

對實驗室檢測的影響
 於為期2年、有對照組的MS病人臨床試驗中，TYSABRI治療與增加環磷性淋巴細胞、單核細胞、嗜酸性白血球、嗜鹼性白血球以及增加白血球數。未觀察到嗜中性白血球的增加現象。淋巴細胞、單核細胞、嗜酸性白血球以及嗜鹼性白血球各細胞類型相較於基期的增加幅度可從35%至140%，不過平均細胞計數仍落於正常範圍。TYSABRI治療期間，觀察到紅血素(平均下降0.6 g/dl)、白血球計數(平均下降2%)以及紅血球指數(平均下降0.1 x 10⁹/小瓶)下降。通常在接受最後一劑本藥品之後16週內，血液項上的所有變化均會回到對照組的數值，這些變化也不會造成臨床症狀。上市後經驗中，也曾通報發生沒有臨床症狀的嗜酸性白血球增多症(嗜酸性白血球計數 > 1,500/mm³)。在這些病例中，終止TYSABRI療法，可緩解嗜酸性白血球濃度增加的现象。

過敏類似不良反應
 藥品核准後的疑似不良反應通報相當重要，此舉可持續監測藥品效益/風險之間的平衡。醫護專業人士須經由不良反應通報系統，通報任何疑似不良反應。

4.9 遺漏
 未曾通報有遺漏案例。

5. 藥理特性
5.1 藥效學特性
 藥理治療分類：選擇性免疫抑制劑藥物，ATC碼：L04AA23

藥效學作用
 Natalizumab是選擇性的黏貼分子抑制劑，會與人類整合素的α4單元結合，整合素會大量表現在嗜中性白血球以外的所有白血球表面。Natalizumab尤其會與α4β1整合素結合，阻斷它與其他與受體血管細胞黏貼分子1 (VCAM 1)以及配體骨橋素的結合，以及與纖維維維結合蛋白的替代性剪接區區連結片段1 (connecting segment 1, CS 1)的結合。Natalizumab會阻斷α4β7整合素與黏附膠質細胞黏貼分子1 (MacCam 1)之間的結合。干擾這些分子之間的結合會使單核白血球無法穿過內皮細胞進入發炎的實質組織。Natalizumab進一步的作用機轉可能不是藉由抑制表現α4的白血球與組織外基質中以及實質細胞上的配體之間的結合，而是抑制生物組織中正進行的發炎反應。就此而言，natalizumab可能抑制發生於生物部位的發炎活性，並抑制免疫細胞被進一步召集進入發炎組織。

一般認為MS病灶發生於活化的T淋巴細胞透過血腦障壁(BBB)時淋巴細胞移行穿過BBB的過程需要與血管壁上發覺細胞及內皮細胞上的黏貼分子結合。α4β1與其配體之間的結合是腦部病理性發炎的重要一環，破壞此結合可降低發炎。在正常狀況下，VCAM 1不會表現在腦實質中。然而如果出現發炎狀態的細胞激素，內皮細胞上的VCAM 1表現會增加，鄰近發炎部位的膠質細胞上的VCAM 1表現可能也會增加。在MS中樞神經系統(CNS)發炎背景下，α4β1與VCAM 1、CS 1和骨橋素促成淋巴細胞穩定黏貼並移行進入腦實質，可能使CNS組織持續存在發炎連鎖反應。阻斷α4β1與目標分子的結合可降低MS病人腦中的免疫活性，並抑制免疫細胞被進一步召集進入發炎組織，因此減少MS病灶的形成及擴大。

臨床療效
 已於一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗中，持續2年評估做為單藥療法時的療效(AFFIRM試驗)，對象為進入試驗一年前曾有至少1次臨床復發且Kurtzke延伸失能狀態量表(EDSS)分數介於0至5之間的反復發作型MS病人。年齡中位數為37歲，疾病持續時間中位數為5年。病人以2：1的比例隨機分配至每4週接受一次TYSABRI 300 mg (n = 627)或安慰劑(n = 315)的組別，最多接受30次輸注。每12週以及疑似復發時，進行神經學評估。應每年進行一次MRI，評估T1加重之軀(Gd)增強病灶以及T2高強度病灶。試驗特性與結果表列如下。

AFFIRM試驗：主要特性與結果		
試驗設計	單藥療法；隨機分配、雙盲、有安慰劑對照、平行組別、持續120週的試驗	
受試者	RRMS (McDonald標準)	
治療	安慰劑/Natalizumab 300 mg i.v.每4週一次	
一年指標	復發率	
兩年指標	EDSS惡化惡化	
次要指標	復發率衍生之變項	MR衍生之變項
受試者	安慰劑	Natalizumab
隨機分配	315	627
完成1年試驗	296	609
完成2年試驗	285	589

年齡(歲)，中位數(全距)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS病史(年)，中位數(全距)	6.0 (0-33)	5.0 (0-34)
自診斷起經過的時間，年數中位數(全距)	2.0 (0-23)	2.0 (0-24)
之前12個月內的復發次數，中位數(全距)	1.0 (0-5)	1.0 (0-12)
基期EDSS，中位數(全距)	2 (0-6.0)	2 (0-6.0)

結果		
年度復發率	0.805	0.261
一年之後(主要指標)	0.733	0.235
兩年之後	發生率比0.33 CI _{95%} 0.26; 0.41	
一年之後	發生率比0.32 CI _{95%} 0.26; 0.40	

無復發		
一年之後	53%	76%
兩年之後		



已於5項試驗中評估natalizumab對生殖能力的影響，3項使用天竺鼠，2項使用馬朶猴。這些試驗並未發現具有致畸胎性或對後代的生長有何影響。在一項天竺鼠試驗中發現幼鼠存活率小幅降低。在一項猴子試驗中，natalizumab 30 mg/kg治療組的流產數是對應之對照組的兩倍。此高流產率的現象發生於第一小組，但第二小組並未觀察到這樣的現象。其他任何試驗均未發現對流產有何影響。懷孕馬朶猴的試驗證實natalizumab會影響胎兒，包括程度貧血、血小板計數降低、脾臟重量增加以及肝和胸腺重量降低。這些變化與脾臟髓外造血增加、胸腺萎縮以及肝臟造血減少有關。在母親接受natalizumab治療直到分娩而生的後代也有血小板計數降低的現象，然而這些後代並沒有貧血的跡象。這些變化都是在高於人類劑量的情況下觀察到的，且在服用natalizumab之後均恢復(可逆)。在接受natalizumab治療直到分娩的馬朶猴中，可在部分動物的乳汁中偵測到低濃度的natalizumab。

6. 製劑

6.1 賦形劑

磷酸鈉，單鹼，單一水合物(Sodium phosphate monobasic, monohydrate);磷酸鈉，雙鹼，七水合物(Sodium phosphate, dibasic, heptahydrate);氯化鈉(Sodium chloride);山梨醇80 (E433) (Polysorbate 80);注射用水

6.2 不相容性

除了6.6節所述的藥物之外，Tysabri不得與其他藥物混合。

6.3 效期

未開封小瓶: 4年

稀釋後溶液: 在經注射用生理食鹽水0.9%稀釋後，建議須立即使用。若無法立即使用，此稀釋後溶液若未能立即給藥，須儲放於冷藏在2-8 °C，且必須在8小時內輸注完畢。使用中儲存次數與使用前狀況使用者應自行負責。

6.4 儲存時注意事項

須冷藏(2-8°C)，不得冷凍。小瓶放置於外盒內以避光保存。

本藥品在稀釋後的保存方法請見6.3 節。

6.5 包裝

15毫升濃縮液在type I型玻璃小瓶，bromobutyl的橡膠瓶塞及鉛封條與可旋轉頭。

6.6 丟棄與其他操作時應注意事項

使用指南

- 在稀釋與給藥前，應先檢視TYSABRI小瓶內是否有顆粒狀物質。當發現小瓶內有顆粒物質與/或瓶內溶液已經變色，則該小瓶不得使用。
- 以無菌操作技術將TYSABRI®溶液製成靜脈輸注液。移除小瓶上旋轉蓋，將無菌針筒針頭插入橡膠瓶塞的中心點，抽出 15毫升濃縮注射液。
- 將抽出的15毫升濃縮注射液，注入100毫升0.9% NaCl注射液中，輕輕的倒轉(切勿振搖)TYSABRI溶液使其完全混合。
- Tysabri不得與其他藥物或稀釋劑混合。
- 給藥前目測稀釋後溶液是否有顆粒物質或溶液變色，發現溶液已經變色或有外來的顆粒，則該小瓶不得使用。
- 經稀釋的藥品應立即給藥。輸注液若經稀釋後未能立即給藥，須冷藏於2-8 °C(不得冷凍)，使用時需充分回溫至室溫再注射。
- 注射液，靜脈輸注此液1小時以上，輸注速率約為2毫升/分鐘。
- 注射完畢後請用0.9% NaCl注射液沖洗靜脈輸注管。
- 每一小瓶只限單次使用。
- 任何未使用的藥品及欲丟棄的包裝必須依照當地法規來丟棄。

6.7 病人諮詢資訊

一般性諮詢資訊

處方本藥前應與病人討論不良反應風險與本藥治療利益。醫師或由醫師指示的其它醫事人員，應給予病人使用本藥的相關資訊：

- 開始本藥治療及每次注射前應注意的病人醫療資訊
- 通報任何新發生或持續數日惡化的症狀(參見使用時的警語與注意事項4.4)
- 病人應告知其他醫師他正在接受本藥治療
- 開始本藥治療的第3與第6個月應回診評估且後續至少固定每6個月回診評估

進行性多部性腦白質病變(Progressive Multifocal

Leukoencephalopathy, PML)

告知病人使用本藥可能引起進行性多部腦白質病變(PML)。提醒病人如果發現任何可能疑似PML的症狀應立即聯繫專科醫師。提醒病人進行性多部腦白質病變(PML)的症狀可能是多樣的、於數日或數週中快速變化、單側肢體無力或肢體活動困難、視覺障礙、思考與記憶衰退、方向感喪失引起的意識混亂及人格改變。提醒病人這種持續惡化的功能缺損可能在數週到數月間導致死亡或嚴重失能(參見使用時的警語與注意事項4.4)。

髓彥性腦炎/腦膜炎

告知病人TYSABRI會增加單純髓彥和帶狀髓彥病毒引發腦炎、腦膜炎的風險。指導病人，如果他們遇到如發熱，頭痛和意識混亂等症狀，(參見使用時的警語與注意事項4.4)應立即報告。

肝毒性

告知病人TYSABRI有可能導致肝臟損傷。指導使用TYSABRI的病人發現可能表明肝損傷的症狀，包括疲勞，食慾減退，右上腹不適，尿液深或黃疸(參見使用時的警語與注意事項4.4)，應立即報告。

過敏反應

提醒病人於輸注本藥或輸注後，如果發現任何過敏反應(如：蕁麻疹 +/- 相關症狀)應立即向醫師報告(參見使用時的警語與注意事項4.4)。

免疫抑制與感染症

告知病人本藥可能降低免疫力，如果有任何感染的症狀應立即與專科醫師聯絡(參見使用時的警語與注意事項4.4)。

行銷權所有者：Biogen International GmbH.

公司地址：Landis & Gyr Strasse 3 CH-6300 Zug-Switzerland.

藥商：衛采製藥股份有限公司

地址：臺北市中山區長安東路一段18號9樓

製造廠(API)：Biogen Inc.

廠址：5000 Davis Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709, USA

製造廠(API)：Biogen Denmark Manufacturing ApS

廠址：Biogen Allé 1, DK-3400 Hillerød, Denmark

製造廠(成品)：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG

廠址：Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany

製造廠(包裝)：Biogen Denmark Manufacturing ApS

廠址：Biogen Allé 1, DK-3400 Hillerød, Denmark

國內更新日期：1/2018