

泰吉利濃縮靜脈輸注液300毫克

TY SABRI® (Concentrate for Solution for infusion 300 mg)

衛署罕菌疫輸字第 000014 號

本藥限由醫師使用

警告: 進行性多灶性白質腦病

使用TY SABRI可能增加進行性多灶性白質腦病 (PML) 發生的風險。進行性多灶性白質腦病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。引發進行性多灶性白質腦病 (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TY SABRI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TY SABRI的病人，觀察是否有與進行性多灶性白質腦病相關的新病徵或症狀。當懷疑進行性多灶性白質腦病的任何病徵或症狀出現時，應立即停止TY SABRI之給藥。採用釷顯影劑的腦部磁振造影 (MRI) 和針對JC病毒DNA的腦脊髓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灶性白質腦病)。
- 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) 的管控規畫才能給藥。

1. 品名

泰吉利濃縮靜脈輸注液300毫克

2. 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2.6 mg/ml的natalizumab

Natalizumab為利用DNA重組技術於嚙齒類動物細胞株中製造出的重組類似人類的抗 α 4-integrin 抗體。

賦形劑

每小瓶含鈉2.3毫莫耳 (或52毫克)。當稀釋在100毫升氯化鈉9 mg/ml (0.9%) 後本藥品含鈉17.7毫莫耳 (或406毫克)

所有賦形劑的成分，請見6.1節

3. 劑型

濃縮靜脈輸注液

無色澄清到微乳白溶液

4. 臨床特性

4.1 適應症

單一藥物治療反覆發作型多發性硬化症，其病人群為下列成人病人：

1) 已使用至少一種改善病程進展的治療 (Disease-modifying therapy, DMT)，但是仍持續惡化的病人 (有關例外和清除期的資訊見4.4和5.1節)，或

2) 病情急速惡化的反覆發作型多發性硬化症病人。

說明：這類病人係指一年中發生2次 (含) 以上失能發作且有1個 (含) 以上相較前一次腦部MRI有明顯增加的釷 (Gadolinium) 增強病灶或T2增強訊號病灶。

上述情形使用本品時，請注意TYSABRI會增加進行性多灶性腦白質病變 (Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) 之風險。當啟用或持續TYSABRI之治療時，醫師應考量TYSABRI之預期效益足以抵銷此一風險。

4.2 用法用量

開始使用TYSABRI療法時，應由有診斷及治療神經症狀經驗的專科醫師進行，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，並告知本醫療產品的相關風險。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灶性白質腦病 (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過敏反應處置資源以及可進行MRI。

部分病人可能曾接觸免疫抑制藥品 (例如mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine)。這些藥品可能造成長期免疫抑制，即使已經停用。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要點指導下使用，並於設有MRI設備的醫療院所治療 (參見警語與注意事項4.4)。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的相關風險因子，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歲以上的病人。

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。

根據排除機轉以及該族群藥動學的結果，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用於18歲 (含) 以下的兒童與青少年的安全性和療效尚未確立。沒有關於用量的建議。現有的數據在4.8和5.1節中描述。

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。

稀釋之後 (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。

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。

進行性多灶性白質腦病 (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病人，或因之前的療法而導致免疫功能不全的病人，參閱4.4及4.8節)。

同時使用其他改善病程進展的治療 (DMTs)。

已知罹患活性惡性腫瘤，表皮基底細胞癌病人不在此限。

4.4 使用時的警語和注意事項

可追溯性

為了提高生物醫藥產品的可追溯性，應清楚記錄所投予產品的名稱和批號。

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：

1. 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。
2. 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。
3. 病人須清楚被告知進行性多灶性白質腦病 (PML) 的風險並簽署治療同意書。
4. 第一次使用前，病人應有三個月內的MRI影像。
5. 每次輸注前須再次確認病人同意繼續接受本藥治療。
6. 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)。
7. 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，醫師及病人均應注意：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主管機關。

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，以降低與最小化進行性多灶性白質腦病 (PML) 藥物不良反應的發生。

進行性多灶性白質腦病 (PML)與其他JC病毒感染

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病毒顆粒細胞神經元病變 (granule cell neuronopathy, GCN)，已通報有接受TYSABRI治療的病人出現此病變。JC病毒GCN的症狀主要為小腦症候群 (ataxia, tremor, dysthymia 等等)。

下列風險因子與PML的風險增加有關。

- 具有抗JC病毒抗體。
- 治療持續時間延長，尤其是治療超過2年者。亦即治療2年之後，應再次告知病人TYSABRI的PML相關風險。並詳細評估繼續使用TYSABRI的效益與風險。
- 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病毒抗體陽性及已接受超過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。

在抗JCV抗體陽性的病人中，與核准的用法相比，延長TYSABRI的給藥間隔（平均給藥間隔約6週）意味著與較低的PML風險相關。如果延長給藥間隔，則需要謹慎，因為尚未確立延長給藥間隔的療效，並且目前尚不清楚相關的效益風險平衡（請參閱5.1節）。進一步資訊請參閱醫師資訊與處置指南。

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療法之前或是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病毒抗體陰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應每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，當他們治療時間達到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）可檢測JC病毒抗體，僅供參考但非PML之確診方法。使用血漿分離術/血漿置換術（PLEX）或靜脈注射免疫球蛋白（IVIg）可能會影響血清抗JC病毒抗體檢測有意義的判讀。由於PLEX會除去血清中的抗體，所以不可在PLEX後兩週內，或在IVIg後6個月內（即6個月=免疫球白半衰期的5倍）檢測病人的抗JC病毒抗體。

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篩檢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畫進行較頻繁的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病毒抗體陽性及已接受超過2年的TYSABRI療法以及曾接受免疫抑制劑療法），
- 或
- 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病人。

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

尚未進行研究來評估當病人從具有免疫抑制作用的DMT轉換為TYSABRI時的療效和安全性。尚未能確定當病人從這些療法轉換為TYSABRI時，PML風險會不會增加，故應更頻繁地監控這些病人 (即類似於從免疫抑制劑轉換為TYSABRI的病人)。

任何正接受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視為鑑別診斷選項之一。過去曾通報過發生沒有症狀但依據MRI以及腦脊髓液中具有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。

如果疑似有PML或JC病毒GCN，必須暫時停藥直到排除的可能性為止。

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，包括建議使用顯影劑的MRI掃描 (與治療之前的基期MRI結果相比較)、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及/或JC病毒GCN的可能性 (如果臨床上仍有疑慮，必要時重複進行臨床、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相關但病人可能不會注意到的症狀 (例如認知、精神症狀或小腦症候群)。也應建議病人告知其伴侶或照護人有關其正在接受的治療，因為他們可能會注意到病人沒有意識到的症狀。

曾通報有病人在終止TYSABRI治療之時並未有PML的徵兆，但在終止治療之後罹患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。

根據一個回溯性分析的結果，回溯自natalizumab核准後接受natalizumab治療的病人，是否有經過血漿置換對於確診PML後病人的2年存活率沒有差異。關於PML處置的其他考量，請參閱醫師資訊與處置指南。

PML與免疫重建發炎症候群 (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS)

幾乎所有使用TYSABRI而發生PML的病人在停用或清除本藥之後，均發生IRIS。一般認為IRIS是因為PML病人恢復免疫功能所引起的，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，並妥善治療PML復原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

也曾通報有使用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病症的病人，然而對於使用本藥品但沒有這些共病症的病人，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單藥療法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（由單純疱疹與水痘帶狀疱疹病毒造成）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）。如果發生疱疹病毒性腦炎或腦膜炎，應停用本藥品，並妥善治療疱疹病毒性腦炎或腦膜炎。

急性視網膜壞死 (ARN) 是由疱疹病毒家族（例如水痘帶狀疱疹）引起的視網膜的罕見猛爆性病毒感染。曾經在使用TYSABRI的病人觀察到ARN並且可能會導致失明。出現眼部症狀例如視力下降，眼睛發紅和疼痛的病人，應轉診進行視網膜篩檢急性視網膜壞死。臨床診斷為急性視網膜壞死之後，應考慮讓這些病人停用TYSABRI。

開立處方者應注意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量過敏反應的風險。

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）。

於第3期MS臨床試驗中，病人因復發而短期使用皮質類固醇，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。

以前曾接受免疫抑制劑的治療或免疫調節療法

曾接受免疫抑制劑藥品治療的病人有較高的PML風險。尚未進行研究來評估當病人從具有免疫抑制作用的DMT轉換為TYSABRI時的療效和安全性。不知道從這些療法轉換為TYSABRI的病人PML風險會不會增加，故應更頻繁地監控這些病人（即類似於從免疫抑制劑轉換為TYSABRI的病人，參閱使用MRI篩檢PML）。

對於曾接受免疫抑制劑治療的病人，應謹慎小心，應讓病人有充分時間恢復免疫功能。開始TYSABRI治療之前，醫師必須個別評估每個病例，判定是否有免疫功能低下的證據（參閱4.3節）。當將病人從其他DMT轉換為TYSABRI時，必須考慮其他治療的半衰期和作用機制，以避免加成的免疫抑制效果，同時盡量減少疾病再活化的風險。建議在開始使用TYSABRI之前檢測全血球計數（CBC，包括淋巴細胞），以確保先前治療的免疫效應（即血球減少症）已緩解。

如果沒有相關治療相關異常的徵兆，例如嗜中性白血球減少和淋巴細胞減少，則病人可以從beta interferon或glatiramer acetate直接轉換為TYSABRI。

當從dimethyl fumarate轉換為TYSABRI，藥品清除期間應足以使淋巴細胞計數在開始TYSABRI治療前恢復。

停用fingolimod之後，淋巴細胞計數在停止治療後1至2個月內逐漸恢復到正常範圍。藥品清除期

間應足以使淋巴細胞計數在開始TYSABRI治療前恢復。

Teriflunomide從血漿中的排除緩慢。如果沒有加速排除程序，從血漿中清除teriflunomide可能需要幾個月到2年。建議採用teriflunomide產品特性摘要（SPC）中規定的加速排除程序，或者藥品清除期間不應短於3.5個月。從teriflunomide轉換為TYSABRI時，需要注意可能伴隨的免疫效應。

Alemtuzumab具有顯著的長期免疫抑制效應。由於不知道這些效應實際的持續時間，因此不建議在alemtuzumab治療後開始使用TYSABRI治療，除非對個別病人的效益明顯超過風險。

免疫原性

疾病惡化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抗體以及/或再次給藥出現的過敏，因此應評估是否出現抗體，如果在至少6週之後的確認性檢測中仍維持陽性，病人即不應再接受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就發生。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。應妥善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。

血小板減少症(Thrombocytopenia)

曾有通報使用natalizumab導致血小板減少症，包括免疫性血小板低下紫斑症（ITP）。延遲血小板減少症的診斷和治療可能會導致嚴重且危及生命的後遺症。應告知病人如果發生任何異常或長時間出血、瘀斑或自發性瘀傷的徵兆，應立即告知醫師。如果確認血小板減少症，應考慮停用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，病人血液內仍存在natalizumab，因此具有藥物效力學作用（例如淋巴細胞計數增加）。在此期間開始其他療法將如同與natalizumab併用。於臨床試驗中，在此期間併用interferon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病人併用免疫抑制藥物的資料。在停用natalizumab之後緊接著使用這些藥品，可能會導致加成的免疫抑制效果。每件病例都應個別謹慎考量這個狀況，並可能會需要將natalizumab的清除期計算在內。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藥品含有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。使用時請顧及需要控管鈉攝取量的病人。

4.5 與其他藥品的交互作用以及其他形式的交互作用

TYSABRI不可與其他改善病程進展的治療 (DMT) 併用。(請參閱章節4.3)

接種疫苗

在一項隨機分配、開放性、有60名復發性MS病人的試驗中，接受TYSABRI治療6個月的病人與未接受治療的對照組病人相比之下，在回憶性抗原 (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 (鑰孔笠螺血氫蛋白) 引發的體液性免疫反應也僅是稍微延後、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暴露會影響懷孕結果。

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的先天缺陷有何特殊型態。

在已發表文獻所通報的病例中觀察到，如果母親在懷孕第三期曾接觸TYSABRI，新生兒會有暫時性輕度至中度的血小板減少以及貧血。因此，建議針對母親在懷孕第三期曾接觸本藥品的新生兒，監控是否有潛在的血液異常。

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，以及停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並不影響雄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。然而由於很常通報發生暈眩，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，最久持續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%）。

於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、蕁麻疹以及輸注藥物時相關之發冷反應。

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：

很常見 (≥ 1/10)，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減。

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	很常見
	鼻咽炎	很常見
免疫系統異常	蕁麻疹	常見
	過敏	不常見
神經系統異常	頭痛	很常見
	暈眩	很常見
	進行性多灶性白質腦病 (PML)	不常見
胃腸消化系統異常	嘔吐	常見
	噁心	很常見
肌肉骨骼與結締組織異常	關節痛	很常見

全身性障礙與投藥部位狀況	發冷	常見
	發熱	常見
	疲倦	很常見

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，輸注相關事件的定義為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、蕁麻疹以及發冷。

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。其中發生過敏性/類過敏性反應者少於1%。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蕁麻疹等症狀，還曾發生低血壓、高血壓、胸痛、胸部不適、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（因為療效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質。MS臨床試驗中通報有一例隱孢子蟲引發之腹瀉。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，疱疹病毒感染（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治療開始至發病之前的這段期間，可能是幾個月至數年（請參閱4.4節）。

於上市後使用經驗中，在接受TYSABRI的病人中觀察到罕見的急性視網膜壞死（ARN）病例。一些病例發生在中樞神經系統（CNS）發生疱疹感染（例如疱疹性腦膜炎和腦炎）的病人。嚴重的ARN病例，無論是影響單眼還是雙眼，都會導致一些病人失明。在這些病例報告中所用的治療方式包括抗病毒治療，有些病例還包括手術（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

在上市後階段曾有自發通報發生肝損傷、肝臟酵素增加、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惡性腫瘤的發生率與性質上沒有觀察到差異。然而，目前還需要觀察更長的治療觀察期間，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治療與增加循環性淋巴細胞、單核細胞、嗜酸性白血球、嗜鹼性白血球以及有核紅血球有關。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，觀察到血紅素（平均下降0.6 g/dl）、血球容積比（平均下降2%）以及紅血球計數（平均下降 $0.1 \times 10^6/l$ ）小幅下降。通常在接受最後一劑本藥品之後16週內，血液變項上的所有變化均會回到治療前的數值，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 $> 1,500/mm^3$ ）。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現象。

血小板減少症

在上市後的經驗中，已通報血小板減少症和免疫性血小板低下紫斑症（ITP），通報頻率為不常見。

小兒族群

在一項納入621名MS小兒病人統合分析中，評估嚴重不良事件（請參閱5.1節）。在這些數據的限

制範圍內，沒有在此病人群體中發現新的安全性訊息。這個統合分析報告1例疱疹性腦膜炎。這個統合分析未發現PML病例，然而上市後，曾經有接受natalizumab治療的小兒病人發生PML之通報。

通報疑似不良反應

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 過量

未曾通報有過量案例。

5. 藥理特性

5.1 藥效學特性

藥理治療分類：選擇性免疫抑制藥物，ATC碼：L04AA23

藥效學作用

Natalizumab是選擇性的粘黏分子抑制劑，會與人類整合素的 $\alpha 4$ 次單元結合，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 $\alpha 4 \beta 1$ 整合素結合，阻斷它與其同源受體血管細胞粘黏分子1 (VCAM 1) 以及配體骨橋素的結合，以及與纖維連結蛋白的替代性剪接區塊連結片段1 (connecting segment 1, CS 1) 的結合。Natalizumab會阻斷 $\alpha 4 \beta 7$ 整合素與黏膜歸巢細胞粘黏分子1 (MadCAM 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是藉由抑制表現 $\alpha 4$ 的白血球與細胞外基質中以及實質細胞上的配體之間的結合，而抑制生病組織中正進行的發炎反應。就此而言，natalizumab可能抑制發生於生病部位的發炎活性，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淋巴細胞越過血腦障壁 (BBB) 時。淋巴細胞移行穿過BBB的過程需要與血管壁上發炎細胞及內皮細胞上的粘黏分子結合。 $\alpha 4 \beta 1$ 與其目標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不會表現於腦實質中。然而如果出現促發炎的細胞激素，內皮細胞表面上的VCAM 1表現會增加，鄰近發炎部位的膠細胞上的VCAM 1表現可能也會增加。在MS的中樞神經系統 (CNS) 發炎背景下，是由 $\alpha 4 \beta 1$ 與VCAM 1、CS 1和骨橋素促成淋巴細胞穩定粘黏並移行進入腦實質，可能使CNS組織持續存在發炎連鎖反應。阻斷 $\alpha 4 \beta 1$ 與其目標分子的結合可降低MS病人腦中的發炎反應，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之間的反覆發作型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加權之鉍 (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的變化	
次要指標	復發率衍生之變項/MRI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		
年復發率		
一年之後 (主要指標)	0.805	0.261
兩年之後	0.733	0.235
一年	發生率比 0.33 CI _{95%} 0.26 ; 0.41	
兩年	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	41%	67%

失能		
惡化比例 ¹ (12週後確認；主要治療成效)	29%	17%
	風險比 0.58 , CI _{95%} 0.43; 0.73 , p<0.001	
惡化比例 ¹ (24 週後確認)	23%	11%
	風險比 0.46 , CI _{95%} 0.33; 0.64 , p<0.001	
MRI (0 - 2年)		
T2高強度病灶體積變化 百分比中位數	+8.8%	-9.4% (p<0.001)
新出現或新增大的 T2 高強度病灶 平均數	11.0	1.9 (p<0.001)
T1 低強度病灶平均數	4.6	1.1 (p<0.001)
Gd 增強病灶平均數	1.2	0.1 (p<0.001)
¹ 失能惡化的定義為基期EDSS ≥ 1.0時，EDSS分數比基期高至少1.0持續12或24週，或者基期EDSS = 0時，EDSS分數比基期高至少1.5持續12或24週。		

在快速反覆發作型 (rapidly evolving relapsing remitting) MS治療的病人子群組 (發作2次以上或1個以上的Gd+病灶) 中，TYSABRI治療組的年復發率為0.282 (n = 148)，安慰劑組為1.455 (n = 61) (p < 0.001)。失能惡化的風險比為0.36 (95% CI : 0.17, 0.76) p = 0.008。這些結果來自於事後分析，且應謹慎解讀。在納入本試驗之前，並沒有這些病人復發嚴重程度的相關資訊。

正在進行的TYSABRI觀察計劃 (TOP) 的結果期中分析 (截至2015年5月)，其為一項第四期，多中心，單臂試驗 (n=5770)，證明從beta interferon (n=3255) 或glatiramer acetate (n=1384) 轉換為TYSABRI的病人，其年復發率持續顯著下降 (p<0.0001)。平均EDSS分數5年內保持穩定。與在從beta interferon或glatiramer acetate轉換為TYSABRI的病人觀察到的療效結果一致，在從fingolimod (n=147) 轉換為TYSABRI的病人中也觀察到年復發率 (ARR) 顯著降低，其在2年內保持穩定，平均EDSS分數從基期到第2年保持相似。解讀這些數據時，應該考慮該子群組病人的樣本量有限和接觸TYSABRI的時間較短。

使用接受TYSABRI治療的621名小兒MS病人的數據進行了一項上市後統合分析 (年齡中位數為17歲，範圍是7-18歲，91%年齡≥14歲)。在此項分析中，一部分病人有治療前的數據 (621位病人中有158人) 顯示ARR從治療前的1.466 (95% CI 1.337, 1.604) 降至0.110 (95% CI 0.094,0.128)。

在一事先擬定美國抗 JCV 抗體陽性 TYSABRI 病人 (TOUCH 登錄) 的回溯性分析中，比較了以核准給藥間隔治療者和已知在過去 18 個月以延長給藥間隔治療者 (EID，平均給藥間隔約 6 週)

之間的 PML 風險。大部分接受 EID 治療的病人 (85%) 在改用 EID 之前已接受使用 1 年以上的核准用法。期中分析顯示，接受 EID 治療的病人發生 PML 的風險較低 (風險比= 0.06，風險比的 95% CI = 0.01- 0.22)。尚未確立以 EID 投予 TYSABRI 時的療效，因此還不清楚 EID 的效益/風險平衡 (請參閱 4.4 節)。

已為在使用TYSABRI核准用法1年以上後改用延長給藥間隔、以及在轉換前一年未復發的病人建立了療效模型。當前的藥動學/藥效學統計模型和模擬顯示，體重超過80kg或給藥間隔7週以上的病人，改用延長給藥間隔者其MS疾病活動度的風險可能較高。尚未完成任何前瞻性臨床研究來驗證這些發現。

5.2 藥動學特性

對MS病人重複多次以靜脈輸注方式投予300 mg的natalizumab之後，所觀察到的血清最高濃度平均為 $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$ 。用藥期間平均穩定狀態natalizumab波谷濃度的平均值範圍為 $23 \mu\text{g/ml}$ 至 $29 \mu\text{g/ml}$ 。預測達到穩定狀態所需的時間約為24週。

進行了一項更新的群體藥物動力學分析，包括11項研究和數據，並按業界標準測定法進行連續PK抽樣。該分析納入1,286名受試者，接受的劑量範圍包含1至6 mg/kg及150/300 mg的固定劑量。群體藥物動力學分析所得的線性清除率中位數估計值為6.21 ml/h (5.60-6.70 ml/h, 95%信賴區間)，穩定狀態分佈體積的中位數為5.58 L (5.27-5.92 L, 95%信賴區間)，半衰期的中位數估計值為26.8天。終端半衰期的第95百分位間隔為11.6至46.2天。這項納入1,286名病人的群體分析探索了特定共變項 (包括體重、年齡、性別、是否出現抗natalizumab抗體以及配方) 對藥物動力學的影響。僅發現體重、是否出現抗natalizumab抗體以及第二期研究中使用的配方會影響natalizumab在體內的藥動。Natalizumab的清除率以低於比例的方式隨體重增加，例如: 體重改變+/-43%，清除率僅改變-38%至36%。出現持續性抗natalizumab抗體會使natalizumab清除率增加約2.54倍，這與在持續性抗體陽性病人中觀察到血清中natalizumab濃度下降的情形一致。

目前尚未建立小兒MS病人的natalizumab藥物動力學，也尚未在腎功能不全或肝功能不全的病人中進行過natalizumab藥物動力學的研究。

5.3 臨床前安全性資料

非臨床資料顯示，根據標準試驗程序來檢測安全性藥理學、重複劑量毒性及基因毒性，本藥品對人體不會產生具體傷害。

與natalizumab的藥理活性一致，在大多數的活體內試驗中，改變淋巴細胞的移動行為可以看到白血球增加以及脾臟重量增加。這些是可逆的變化，不會出現任何不良的毒物效應。

在小鼠試驗中，投予natalizumab未促進惡性腫瘤以及淋巴母細胞性白血病腫瘤細胞的生長和轉

移。

在Ames或人類染色體畸變分析法中，並未觀察到natalizumab具有致染色體斷裂性或致突變性。在活體外分析法中，natalizumab對 α 4-integrin陽性腫瘤細胞株的增生或細胞毒性沒有影響。

在使用高於人類劑量的試驗中，觀察到母天竺鼠的生殖能力下降；natalizumab並不影響雄性的生殖能力。

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項使用馬來猴。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。懷孕馬來猴的試驗證實natalizumab會影響胎兒，包括輕度貧血、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，且在清除natalizumab之後均恢復（可逆）。

在接受natalizumab治療直到分娩的馬來猴中，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，須儲放於冷藏於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，chlorobutyl 的橡膠瓶塞及鋁封條與可旋轉頭。

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®溶液製備成靜脈輸注液。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)**，且必須在8小時內輸注完畢。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
- 告知病人並與病人討論章節4.4 使用時的警語和注意事項內的資訊。

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)：FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

廠址：Biotek Alle 1, DK-3400 Hillerod, 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 Hillerod, Denmark

國內更新日期：09/2021

(1)依據SmPC (2021)

(2)警語與用量(4.2)的部份內容: 依據US PI 04/2018