



**TYSABRI<sup>TM</sup>**  
**natalizumabe**

**Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.**

**Solução concentrada para  
infusão intravenosa**

**300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL)**

# **TYSABRI™**

## **natalizumabe**

### **Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:**

TYSABRI™ (natalizumabe). Solução concentrada para infusão intravenosa - 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL). Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com uma única dose de 15 mL de solução concentrada.

### **VIA INTRAVENOSA (IV)**

### **USO ADULTO**

#### **Composição:**

Cada 1,0 mL da solução concentrada contém:

natalizumabe ..... 20 mg

Excipientes: fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

### **1) PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

TYSABRI™ (natalizumabe) é indicado como terapia única no tratamento de formas muito ativas da Esclerose Múltipla recorrente-remitente (EM) nos seguintes grupos de pacientes:

- Pacientes com atividade elevada da doença apesar do tratamento com outros medicamentos  
ou
- Pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente grave com rápida evolução.

### **2) COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

A Esclerose Múltipla causa inflamações no cérebro que resultam em lesões nas células nervosas.

A substância ativa do TYSABRI™, o natalizumabe, é uma proteína semelhante aos seus próprios anticorpos. O natalizumabe impede a entrada no cérebro das células que provocam a inflamação, reduzindo os danos que a Esclerose Múltipla causa nos nervos.

Em ensaios clínicos, o TYSABRI™ (natalizumabe) reduziu para cerca de metade a progressão dos efeitos incapacitantes da Esclerose Múltipla e também diminuiu a quantidade de surtos em cerca de dois terços. No entanto, o TYSABRI™ (natalizumabe) não pode reparar os danos que já foram causados pela Esclerose Múltipla. É possível que durante o tratamento com



TYSABRI™ (natalizumabe) você não sinta qualquer melhora, mas o medicamento estará contribuindo para que a sua doença não se agrave.

### 3) QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

TYSABRI™ (natalizumabe) é contraindicado para pacientes com história de alergia (hipersensibilidade) ao natalizumabe, ou a qualquer outro componente da fórmula.

TYSABRI™ (natalizumabe) é contraindicado para pacientes que tem Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). A LMP é uma infecção rara do cérebro.

Também é contraindicado para indivíduos que apresentem problemas graves no sistema imunológico (imunocomprometidos) devido a alguma doença, como por exemplo HIV, ou que estejam ou estiveram em tratamento com medicamentos imunossupressores (como, por exemplo, mitoxantrona ou ciclofosfamida).

A combinação de TYSABRI™ (natalizumabe) com betainterferonas e acetato de glatirâmer é contraindicada.

TYSABRI™ (natalizumabe) é contraindicado em pacientes com câncer ativo, a menos que seja um câncer de pele chamado de carcinoma das células basais.

### 4) O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes de iniciar o tratamento com TYSABRI™ (natalizumabe), é importante que você e seu médico tenham discutido os benefícios esperados do tratamento e os riscos associados a ele.

#### **Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP):**

Fale com seu médico **imediatamente** se você tiver ou suspeitar de qualquer tipo de infecção (ver item “8. Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Outras infecções além da LMP podem ser sérias e podem ser causadas por vírus, bactérias ou outras causas.

Houve relatos de uma infecção cerebral rara chamada Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) em alguns pacientes que foram tratados com TYSABRI™ (natalizumabe). A LMP pode afetar pessoas que tem o sistema imunológico comprometido e as conduz normalmente a incapacidade grave ou morte.

Os sintomas da LMP podem ser semelhantes aos de um surto de Esclerose Múltipla (como, por exemplo, fraqueza ou alterações visuais). Deste modo, se você achar que sua doença está se agravando ou se notar qualquer sintoma novo, enquanto você estiver em tratamento com TYSABRI™ (natalizumabe) ou por até seis meses após a interrupção do tratamento com TYSABRI™ (natalizumabe), é muito importante que você procure imediatamente o seu médico.

Fale com seus familiares ou com seu cuidador sobre o seu tratamento para que eles também estejam atentos a novos sintomas que possam surgir e que você poderá não perceber (como,



por exemplo, alterações de humor ou comportamento, lapsos de memória e dificuldades de fala e comunicação), e que seu médico necessitará investigar melhor para descartar a LMP. Você deve estar atento aos sintomas que podem surgir por até seis meses após a interrupção do tratamento com TYSABRI™ (natalizumabe).

A LMP está associada à infecção do vírus JC no cérebro, embora a razão para esta infecção em alguns pacientes tratados com TYSABRI™ (natalizumabe) seja desconhecida. Uma condição chamada neuropatia de células granulares (NCG) também pode ser causada pelo vírus JC e ocorreu em alguns pacientes que receberam TYSABRI™ (natalizumabe). Os sintomas de NCG por JCV são semelhantes aos da LMP. O vírus JC é um vírus comum que infecta muitas pessoas, mas normalmente não causa uma doença perceptível.

Seu médico poderá fazer um teste com uma amostra do seu sangue para verificar se você tem anticorpos para o vírus JC antes de iniciar seu tratamento com TYSABRI™ (natalizumabe). Seu médico poderá repetir este exame de sangue enquanto você estiver em tratamento com TYSABRI™ (natalizumabe) para verificar qualquer alteração.

O risco de LMP em pacientes em uso de TYSABRI™ (natalizumabe) é maior:

- Se você tem anticorpos para o vírus JC no sangue.
- Quanto mais longo for o tratamento, em especial se estiver usando este medicamento há mais de 2 anos.
- Se você utilizou previamente algum medicamento de ação imunossupressora. Estes medicamentos reduzem a atividade do sistema imunológico do seu corpo.

**Se você tem os três riscos descritos acima, seu risco de ter LMP é maior.**

Se você não realizou tratamento prévio com imunossupressores e recebeu tratamento com TYSABRI™ (natalizumabe) por 2 anos ou mais, níveis maiores de resposta de anticorpos anti-JCV no sangue podem estar associados a um maior risco de desenvolver LMP.

Para aqueles com um menor risco de LMP, o seu médico poderá repetir o teste regularmente caso:

- Você não tenha anticorpos para o vírus JC no seu sangue ou;
- Você estiver em tratamento por mais de 2 anos e tiver um nível baixo de anticorpos JCV no seu sangue.

**Você deve discutir com seu médico se o TYSABRI™ (natalizumabe) é o tratamento mais adequado para você antes de iniciar o tratamento e se você estiver em tratamento com TYSABRI™ (natalizumabe) por mais de 2 anos.**

Em pacientes com LMP, uma reação conhecida como IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* ou Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imunológica) pode ocorrer após o tratamento de LMP, assim que o TYSABRI™ (natalizumabe) é removido do corpo. A IRIS pode levar a uma piora da sua condição clínica, inclusive piora da função cerebral.

**Outras infecções oportunistas:**

Também poderão ocorrer infecções oportunistas graves em pacientes que utilizam TYSABRI™ (natalizumabe). Se você desenvolver sintomas como febre inexplicada, diarreia



grave, tontura prolongada, dor de cabeça, rigidez do pescoço, perda de peso, sonolência ou outros sintomas que podem estar associados com uma infecção enquanto você estiver em tratamento com TYSABRI™ (natalizumabe), fale com o seu médico o mais rápido possível.

A necrose aguda da retina (NAR) é uma infecção viral rara e fulminante da retina causada pela família de vírus herpes. NAR foi observada em pacientes utilizando TYSABRI™ (natalizumabe), podendo causar cegueira. Fale com seu médico o mais rápido possível se você apresentar alterações na visão, vermelhidão ou dor nos olhos.

#### **Reações alérgicas:**

Alguns pacientes tiveram reações alérgicas ao TYSABRI™ (natalizumabe). Seu médico deverá observar a possibilidade destas reações durante a infusão e por até 1 hora após seu término.

#### **O TYSABRI™ (natalizumabe) sempre funcionará?**

Em alguns pacientes que utilizam TYSABRI™ (natalizumabe) por muito tempo, o sistema de defesa de seu organismo poderá desenvolver anticorpos contra TYSABRI™ (natalizumabe) e impedir que ele atue corretamente. Se isto acontecer com você, seu médico é quem avaliará se o medicamento está atuando corretamente e, se necessário, interromperá o seu tratamento com TYSABRI™ (natalizumabe).

#### **Lesões no fígado:**

Houve relatos de lesão no fígado em alguns pacientes durante o tratamento com TYSABRI™ (natalizumabe). Se você apresentar pele ou parte branca dos olhos amareladas ou escurecimento da urina, procure rapidamente seu médico.

#### **Vacinação:**

Durante o tratamento com TYSABRI™ (natalizumabe) a resposta à vacinação pode ficar comprometida. Avise seu médico caso você necessite receber alguma vacina durante seu tratamento.

#### **Gravidez e lactação:**

TYSABRI™ (natalizumabe) não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que você tenha discutido este assunto com seu médico.

Informe seu médico imediatamente se você estiver grávida, se você suspeitar que engravidou ou se estiver planejando uma gravidez.

O seu médico pode monitorar as plaquetas em bebês recém-nascidos caso a mãe tenha sido exposta ao natalizumabe durante a gravidez.

Não amamente enquanto estiver em tratamento com TYSABRI™ (natalizumabe). Você deve discutir com seu médico a opção em amamentar ou em utilizar TYSABRI™ (natalizumabe).

**Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Habilidade de dirigir e utilizar máquinas:**

Não há estudos sobre o efeito de TYSABRI™ (natalizumabe) na habilidade de dirigir e utilizar máquinas. No entanto, se você apresentar tontura, você não deve dirigir ou utilizar máquinas.

**Informação importante sobre a composição do TYSABRI™ (natalizumabe):**

Quando diluído, este medicamento contém 17,7 mmol (ou 406 mg) de sódio por dose. Isto deve ser levado em consideração em pacientes com dieta controlada de sódio.

**Interações medicamentosas, alimentares e com testes laboratoriais:**

Fale com seu médico se você tomou recentemente ou ainda está tomando algum outro medicamento, inclusive medicamentos isentos de prescrição médica.

Você não pode utilizar TYSABRI™ (natalizumabe) se estiver se tratando com betainterferonas ou acetato de glatirâmer.

Você não poderá utilizar TYSABRI™ (natalizumabe) se você se tratou recentemente ou ainda está se tratando com medicamentos que afetam o sistema imune como, por exemplo, mitoxantrona ou ciclofosfamida.

Se precisar fazer uma consulta em um hospital por causa de qualquer tratamento ou exame de sangue, lembre-se de informar ao médico ou profissional de saúde que está utilizando TYSABRI™ (natalizumabe), pois este medicamento pode afetar os resultados destes exames.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**5) ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

TYSABRI™ (natalizumabe) deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar. Mantenha o frasco-ampola dentro da embalagem para protegê-lo da luz.

**Após preparo (solução diluída), manter armazenado sob refrigeração (2°C a 8°C). Depois de preparado, este medicamento pode ser utilizado em até 24 horas.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

TYSABRI™ (natalizumabe) é uma solução concentrada, um líquido transparente incolor a levemente turvo, que deve ser preparado e administrado por um médico ou profissional de saúde.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6) COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

TYSABRI™ (natalizumabe) apresenta-se em forma de solução concentrada que deve ser diluído em soro fisiológico antes da administração na veia do braço (por infusão intravenosa). Quando diluída em 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, a solução para infusão contém aproximadamente 2,6 mg/mL de natalizumabe.

A infusão intravenosa dura aproximadamente 1 hora.

TYSABRI™ (natalizumabe) deve ser preparado e administrado por um médico ou profissional de saúde.

Cada embalagem de TYSABRI™ (natalizumabe) contém um 1 frasco-ampola com uma única dose de 15 mL de solução concentrada. Cada dose de TYSABRI™ (natalizumabe) contém 300 mg, administrada a cada 4 semanas.

Alguns pacientes apresentaram reações alérgicas ao TYSABRI™ (natalizumabe). Por isso, recomenda-se que o médico fique atento a qualquer sinal de reação alérgica durante a infusão e durante a hora seguinte ao procedimento.

### **Duração do tratamento:**

A duração do tratamento deverá ser determinada pelo seu médico. É importante continuar, e não alterar, o uso de TYSABRI™ (natalizumabe) a menos que seu médico aconselhe o contrário.

É importante que você continue seu tratamento pelo tempo que você e seu médico decidirem que estará trazendo benefícios para você. O tratamento contínuo com TYSABRI™ (natalizumabe) é importante, especialmente durante os primeiros meses, porque os pacientes que receberam uma ou duas doses de TYSABRI™ (natalizumabe) e então fizeram um intervalo no tratamento de três meses ou mais, foram mais propensos a ter reações alérgicas quando reiniciaram as infusões.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

## **7) O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Caso você perca uma dose, combine com seu médico para administrá-la assim que puder. A partir daí continue o tratamento com a administração da dose de TYSABRI™ (natalizumabe) a cada 4 semanas.



**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou do seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## **8) QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Como qualquer medicamento, TYSABRI™ (natalizumabe) pode causar reações adversas, embora nem todas as pessoas tenham estas reações adversas.

**Fale com seu médico ou enfermeira imediatamente se você perceber qualquer um destes sintomas a seguir.**

### **Sintomas de infecções sérias incluindo:**

- Febre inexplicável;
- Diarreia grave;
- Falta de ar;
- Tontura prolongada;
- Dor de cabeça;
- Perda de peso;
- Letargia;
- Visão prejudicada;
- Dor ou vermelhidão nos olhos.

### **Um grupo de sintomas causados por uma infecção séria no cérebro incluindo:**

- Mudanças na personalidade e no comportamento tais como confusão, delírio ou perda da consciência, convulsões, dor de cabeça, náusea/vômito, rigidez do pescoço, sensibilidade extrema a luz intensa, febre, erupção cutânea (em qualquer parte do corpo).

Estes sintomas podem ser causados por uma infecção do cérebro (encefalite) ou na sua membrana de cobertura (meningite).

### **Sinais de reação alérgica ao TYSABRI™ (natalizumabe), durante ou logo após sua infusão:**

- Erupções na pele com coceira (urticária);
- Inchaço no rosto, lábios ou na língua;
- Dificuldade em respirar;
- Dor ou desconforto no peito;
- Aumento ou queda da pressão arterial (seu médico ou enfermeira perceberão qualquer alteração se estiverem monitorando sua pressão arterial).

### **Sinais de um possível problema no fígado:**

- Amarelamento da pele e da parte branca dos olhos;
- Urina com cor escura.

As reações adversas listadas abaixo estão de acordo com a frequência com que foram relatadas em ensaios clínicos com TYSABRI™ (natalizumabe) ou durante a experiência pós-comercialização:

| Frequência das Reações Adversas |
|---------------------------------|
|---------------------------------|

|   |                       |
|---|-----------------------|
| $\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )                           | Muito comum           |
| $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ e $< 10\%$ )     | Comum (frequente)     |
| $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ( $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$ ) | Incomum (infrequente) |
| $< 1/1.000$ ( $< 0,1\%$ )                             | Rara                  |

Reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Cansaço;
- Desconforto abdominal;
- Diarreia não especificada;
- Dor de cabeça;
- Dor de garganta e coriza ou nariz entupido;
- Dor em braços e pernas;
- Dor nas articulações (juntas);
- Dor nas costas;
- Enjoo (náuseas);
- Erupções na pele;
- Infecções das vias urinárias;
- Infecção de trato respiratório inferior;
- Inflamação da vagina;
- Inflamação do trato gastrointestinal (estômago e intestinos);
- Tontura;
- Gripe.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Ausência de fluxo menstrual;
- Arrepios;
- Câimbras;
- Cisto no ovário;
- Coceira (irritação da pele);
- Cólicas antes ou durante a menstruação;
- Dermatite (inflamação da pele);
- Dispepsia (dor ou mal-estar na parte alta do abdômen);
- Dor de dente;
- Dor faringolaríngea;
- Febre;
- Flatulência;
- Inchaço dos membros inferiores;
- Infecções de dente;
- Inchaço nas articulações (juntas);
- Infecção viral;
- Incontinência urinária;
- Lesões na mucosa da cavidade oral;
- Menstruação irregular;
- Pele seca;
- Prisão de ventre;
- Sudorese noturna;
- Sinusite;
- Sonolência;



- Tonsilite (amidalite);
- Tosse;
- Tremor;
- Vertigem;
- Vômitos.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Aderência abdominal;
- Apendicite;
- Alergia grave (hipersensibilidade);
- Cálculo na vesícula biliar;
- Ideias suicidas;
- Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP);
- Obstrução intestinal ou estenose (estreitamento);
- Pneumonia;
- Redução nas plaquetas do sangue;
- Contusões que aparecem com facilidade (púrpura).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Infecções não habituais (infecções oportunistas);
- Anemia severa (diminuição das suas células vermelhas do sangue que pode tornar sua pele pálida e pode fazer você se sentir falta de ar e sem energia).

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **9) O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Nenhum caso de superdosagem foi relatado.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.**

**Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.6993.0002.001-8

### **Produzido por:**

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg, Alemanha

### **Registrado por:**

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.  
Rua Funchal, 418 - 7º andar - Vila Olímpia



CEP 04551-060 - São Paulo - SP  
CNPJ 07.986.222/0001-74

**Importado e comercializado por:**

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Estrada Municipal, S/N, Quadra Lote, Lote 001C, Anexo Parte 3, Fazenda Santo Antônio,  
CEP 74971-451 – Aparecida de Goiânia – GO

CNPJ 07.986.222/0003-36

**Biogen Atendimento ao Cliente: 0800 7240055**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**



### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

| Dados da submissão eletrônica |               |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |   |                   | Dados das alterações de bulas   |                  |  |
|-------------------------------|---------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente            | Nº expediente | Assunto   | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto   | Data de aprovação | Itens de bula   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas   |
| 03/04/2013                    | 0250305/13-1  | 10463 -<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Inclusão Inicial<br>de Texto de<br>Bula – RDC<br>60/12         | 03/04/2013                                   | 0250305/13-1     | 10463 -<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Inclusão Inicial de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12            | 03/04/2013        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</li> <li>• POSOLOGIA E MODO DE USAR</li> <li>• REAÇÕES ADVERSAS</li> <li>• DIZERES LEGAIS</li> </ul> | VP /VPS          | Solução concentrada para infusão intravenosa - 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL) |
| 28/07/2015                    | 0664015/15-0  | 10456 -<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula<br>– RDC 60/12 | 28/07/2015                                   | 0664015/15-0     | 10456 -<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 28/07/2015        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• DIZERES LEGAIS</li> </ul>  | VP /VPS          | Solução concentrada para infusão intravenosa - 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL) |
| 03/02/2016                    | 1230710/16-6  | 10456 -<br>PRODUTO  | 03/02/2016                                   | 1230710/16-6     | 10456 -<br>PRODUTO  | 03/02/2016        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul>  | VP /VPS          | Solução concentrada para   |

| Dados da submissão eletrônica |               |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |   |                   | Dados das alterações de bulas   |                  |  |
|-------------------------------|---------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente            | Nº expediente | Assunto   | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto   | Data de aprovação | Itens de bula   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas   |
|                               |               | BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                 |  |                  | BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                 |                   |   |                  | infusão intravenosa - 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL)                          |
| 29/11/2017                    | 2245433/17-1  | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/12/2016                                   | 2556786/16-1     | 10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula                            | 06/11/2017        | <ul style="list-style-type: none"> <li>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul>  | VP /VPS          | Solução concentrada para infusão intravenosa - 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL) |
| 18/05/2018                    | 0400746/18-8  | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/05/2018                                   | 0400746/18-8     | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/05/2018        | <ul style="list-style-type: none"> <li>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul> | VP /VPS          | Solução concentrada para infusão intravenosa – 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL) |
| 24/06/2019                    | 0552776/19-7  | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula             | 31/07/2018                                   | 0644344/18-3     | 10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula                            | 27/05/2019        | <ul style="list-style-type: none"> <li>QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> <li>CONTRAINDICAÇÕES</li> <li>ADVERTÊNCIAS E</li> </ul>  | VP /VPS          | Solução concentrada para infusão intravenosa – 300 mg de natalizumabe / 15               |

| Dados da submissão eletrônica |               |  | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |  |                   | Dados das alterações de bulas  |                  |  |
|-------------------------------|---------------|--|--|------------------|--|-------------------|--|------------------|--|
| Data do expediente            | Nº expediente | Assunto  | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto  | Data de aprovação | Itens de bula  | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas   |
|                               |               | – RDC 60/12  |  |                  |  |                   | PRECAUÇÕES   |                  | mL (20 mg/mL)  |
| 12/03/2020                    | 0754124/20-4  | 10456 -<br>PRODUTO BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula<br>– RDC 60/12 | 21/01/2020                                   | 0213653/20-8     | 7162 – AFE –<br>ALTERAÇÃO –<br>Medicamentos e<br>Insumos<br>Farmacêuticos –<br>Importadora –<br>Endereço Matriz  | 17/02/2020        | • DIZERES LEGAIS   | VP/VPS           | Solução<br>concentrada para<br>infusão<br>intravenosa – 300<br>mg de<br>natalizumabe / 15<br>mL (20 mg/mL) |
| 07/10/2020                    | 3452452/20-5  | 10456 -<br>PRODUTO BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula<br>– RDC 60/12 | 07/10/2020                                   | 3452452/20-5     | 10456 -<br>PRODUTO BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12   | 07/10/2020        | • RESULTADOS DE EFICÁCIA<br>• ADVERTÊNCIAS E<br>PRECAUÇÕES   | VPS              | Solução<br>concentrada para<br>infusão<br>intravenosa – 300<br>mg de<br>natalizumabe / 15<br>mL (20 mg/mL) |
| 22/01/2021                    | 0287286/21-2  | 10456 -<br>PRODUTO BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula<br>– RDC 60/12 | 22/01/2021                                   | 0287286/21-2     | 10456 -<br>PRODUTO BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12   | 22/01/2021        | • QUAIS OS MALES QUE<br>ESTE MEDICAMENTO<br>PODE ME CAUSAR?<br>• CARACTERÍSTICAS<br>FARMACOLÓGICAS<br>• ADVERTÊNCIAS E<br>PRECAUÇÕES<br>• REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS           | Solução<br>concentrada para<br>infusão<br>intravenosa – 300<br>mg de<br>natalizumabe / 15<br>mL (20 mg/mL) |
| 19/05/2021                    | 1936064/21-9  | 10456 -<br>PRODUTO BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula<br>– RDC 60/12 | 26/02/2021                                   | 0771556/21-7     | 70207 -<br>MEDICAMENTOS<br>- Alteração de<br>Razão Social em<br>Certificado<br>Vigente de Sítio<br>Produto<br>Certificado em<br>Outros Países ou<br>MERCOSUL | 19/04/2021        | • DIZERES LEGAIS   | VP/VPS           | Solução<br>concentrada para<br>infusão<br>intravenosa – 300<br>mg de<br>natalizumabe / 15<br>mL (20 mg/mL) |
| 02/02/2022                    | 0422136/22-1  | 10456 -  | 02/02/2022                                   | 0422136/22-1     | 10456 -  | 02/02/2022        | • O QUE DEVO SABER   | VP/VPS           | Solução  |

| Dados da submissão eletrônica |               |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |  |                   | Dados das alterações de bulas   |                  |  |
|-------------------------------|---------------|---|--|------------------|--|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente            | Nº expediente | Assunto   | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto  | Data de aprovação | Itens de bula   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas   |
|                               |               | PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                               |  |                  | PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        |                   | <p>ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• POSOLOGIA E MODO DE USAR</li> <li>• REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul> |                  | concentrada para infusão intravenosa – 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL)         |
| 28/09/2022                    | 4754937/22-8  | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                       | 01/09/2022                                   | 4637133/22-0     | 70698 – AFE/AE – Alteração – Responsável Técnico (Automático) – Exceto Farmácia e Drogeria       | 01/09/2022        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• DIZERES LEGAIS</li> </ul>  | VP/VPS           | Solução concentrada para infusão intravenosa – 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL) |
| 31/03/2023                    | 0326319/23-9  | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                       | 11/03/2022                                   | 1013398/22-4     | 11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança              | 20/03/2023        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• RESULTADOS DE EFICÁCIA</li> <li>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> </ul>  | VPS              | Solução concentrada para infusão intravenosa – 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL) |
| 29/01/2024                    | 0108716/24-4  | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 15/10/2023                                   | 1093153/23-7     | 770 – MEDICAMENTOS – (Certificação de Boas Práticas) de DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM do produto | 08/01/2024        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• DIZERES LEGAIS</li> </ul>  | VP/VPS           | Solução concentrada para infusão intravenosa – 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL) |

| Dados da submissão eletrônica |               |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |   |                   | Dados das alterações de bulas   |                  |  |
|-------------------------------|---------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente            | Nº expediente | Assunto   | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto   | Data de aprovação | Itens de bula   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas   |
| 14/03/2024                    | 0321465/24-5  | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 14/03/2024                                   | 0321465/24-5     | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 14/03/2024        | <ul style="list-style-type: none"> <li>TODOS: ALTERAÇÃO DA MARCA TYSABRI (R PARA TM)</li> </ul>   | VP/VPS           | Solução concentrada para infusão intravenosa – 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL) |
| 24/09/2024                    | 1312032/24-3  | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 24/09/2024                                   | 1312032/24-3     | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 24/09/2024        | <ul style="list-style-type: none"> <li>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> <li>ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES</li> </ul> | VP/VPS           | Solução concentrada para infusão intravenosa – 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL) |
| 24/06/2025                    | 0830354/25-5  | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 24/06/2025                                   | 0830354/25-5     | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 24/06/2025        | <ul style="list-style-type: none"> <li>DIZERES LEGAIS</li> </ul>  | VP/VPS           | Solução concentrada para infusão intravenosa – 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL) |
| 20/02/2026                    | 0169588/26-2  | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula                                   | 20/02/2026                                   | 0169588/26-2     | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –                                 | 20/02/2026        | <ul style="list-style-type: none"> <li>RESULTADOS DE EFICÁCIA</li> </ul>  | VPS              | Solução concentrada para infusão intravenosa – 300 mg de natalizumabe / 15               |

| Dados da submissão eletrônica |               |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |  |                   | Dados das alterações de bulas   |                  |  |
|-------------------------------|---------------|---|--|------------------|--|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente            | Nº expediente | Assunto   | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto  | Data de aprovação | Itens de bula   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas   |
|                               |               | – publicação no Bulário RDC 60/12   |  |                  | publicação no Bulário RDC 60/12  |                   |   |                  | mL (20 mg/mL)  |
|                               |               | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 16/07/2025                                   | 0923688/25-1     | 11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada | 06/04/2026        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</li> <li>• POSOLOGIA E MODO DE USAR</li> </ul> | VP/VPS           | Solução concentrada para infusão intravenosa – 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL) |