

**TRAUM RETARD**  
(cloridrato de tramadol)

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
**comprimidos revestidos de liberação prolongada**  
**100 mg**

## BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

### I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**TRAUM RETARD**  
cloridrato de tramadol

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

#### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada 100 mg: embalagem com 10 comprimidos.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Traum Retard contém:

cloridrato de tramadol.....100mg

Excipientes: celulose microcristalina, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e hipromelose branca.

### II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Traum Retard (cloridrato de tramadol) é indicado para tratamento da dor de intensidade moderada a grave.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Estudos Clínicos

O tramadol foi administrado em dose única e oral de 50, 75 e 100 mg a pacientes com dores geradas após procedimentos cirúrgicos e cirurgias bucais (extração de molares impactados).

Em um modelo de dose única em dor após cirurgia bucal, em muitos pacientes o alívio da dor foi alcançado com doses de 50 e 75 mg de tramadol. A dose de 100 mg de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60 mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650 mg de ácido acetilsalicílico com 60 mg de fosfato de codeína.

O tramadol foi estudado em três estudos clínicos controlados, a longo prazo, envolvendo um total de 820 pacientes, onde 530 deles receberam tramadol. Pacientes com uma variedade de condições de dor crônica foram estudados em um estudo clínico duplo-cego com duração de um a três meses. Doses diárias médias de aproximadamente 250 mg de tramadol em doses divididas foram geralmente comparáveis a cinco doses diárias de 300 mg de paracetamol com 30 mg de fosfato de codeína, a cinco doses diárias de 325 mg de ácido acetilsalicílico com 30 mg de fosfato de codeína ou a duas ou três doses diárias de 500 mg de paracetamol com 5 mg de cloridrato de oxicodona.

#### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Propriedades farmacodinâmicas

O tramadol é um analgésico opioide de ação central. É um agonista puro não-seletivo dos receptores opioides  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\delta$  (delta) e  $\kappa$  (kappa), com uma afinidade maior pelo receptor  $\mu$  ( $\mu$ ). Outros mecanismos que contribuem para o efeito analgésico de tramadol são a inibição da recaptação neuronal de noradrenalina e o aumento da liberação de serotonina.

O tramadol tem um efeito antitussígeno. Em contraste com a morfina, as doses analgésicas de tramadol em uma ampla faixa não apresentam efeito depressor sobre o sistema respiratório. Também a motilidade gastrointestinal é menos afetada. Os efeitos no sistema cardiovascular tendem a ser leves. Foi relatado que a potência de tramadol é 1/10 a 1/6 da potência da morfina.

##### Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intramuscular em humanos, tramadol é rápida e completamente absorvido: o pico médio de concentração sérica ( $C_{máx}$ ) é atingido após 45 minutos, e a biodisponibilidade é quase 100%. Em humanos cerca de 90% de tramadol é absorvido após administração oral em humanos (tramadol cápsulas). A meia-vida de absorção é  $0,38 \pm 0,18$  h.

Uma comparação das áreas sob as curvas de concentração sérica de tramadol (AUC) após administração oral e i.v. mostra uma biodisponibilidade de  $68 \pm 13\%$  para tramadol cápsulas. Comparado com outros analgésicos opioides a biodisponibilidade absoluta de tramadol cápsulas é extremamente alta.

Picos de concentrações séricas são atingidos após 2 horas da administração de tramadol cápsulas. Após administração de tramadol comprimidos de liberação prolongada de 100 mg, o pico de concentração plasmática  $C_{máx} = 141 \pm 40$  ng/mL é atingido após 4,9 h.

A farmacocinética de tramadol comprimidos e solução oral não é significativamente diferente daquela de tramadol cápsulas com respeito à extensão da biodisponibilidade como medida pela AUC. Há uma diferença de 10% na  $C_{máx}$  entre tramadol cápsulas e tramadol comprimidos. O tempo para alcançar a  $C_{máx}$  foi de 1 hora para tramadol solução oral, 1,5 horas para tramadol comprimidos e 2,2 horas para tramadol cápsulas refletindo a rápida absorção das formas líquidas orais.

O tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual ( $V_d, \beta$  (beta) =  $203 \pm 40$  L) e cerca de 20% liga-se às proteínas plasmáticas. O tramadol atravessa as barreiras placentária e hematoencefálica. Pequenas quantidades de tramadol e do derivado O-desmetil são encontradas no leite materno (0,1% e 0,02%, da dose aplicada respectivamente).

A inibição das isoenzimas CYP3A4 e/ou CYP2D6 envolvidas na biotransformação de tramadol pode afetar a concentração plasmática de tramadol ou seus metabólitos ativos. Até o momento, não foram observadas interações clinicamente relevantes.

O tramadol e seus metabólitos são quase completamente excretados via renal. A excreção urinária cumulativa é 90% da radioatividade total da dose administrada. A meia-vida de eliminação  $t_{1/2, \beta}$  é de aproximadamente 6 horas, independentemente do modo de administração. Em pacientes com mais de 75 anos de idade, pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4.

Em pacientes com cirrose hepática, as meias-vidas de eliminação são de  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) e  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3 h e 36 h, respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 5 mL/minuto), os valores foram  $11 \pm 3,2$  h e  $16,9 \pm 3$  h; em um caso extremo 19,5 h e 43,2 h, respectivamente.

Em humanos, o tramadol é metabolizado principalmente por N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glucurônico. Somente o O-desmetiltramadol é farmacologicamente ativo. Há diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os outros metabólitos. Até o momento, onze metabólitos foram detectados na urina. Experimentos em animais demonstraram que O-desmetiltramadol é 2-4 vezes mais potente do que o fármaco inalterado. A meia-vida  $t_{1/2,\beta}$  (6 voluntários sadios) é de 7,9 h (5,4 – 9,6 h), bastante similar à meia-vida de tramadol.

O tramadol tem um perfil farmacocinético linear dentro da faixa de dose terapêutica.

A relação entre concentrações séricas e o efeito analgésico é dose-dependente, mas varia consideravelmente em casos isolados. Uma concentração sérica de 100-300 ng/mL é usualmente eficaz.

#### Dados de Segurança Pré-Clínicos

Após a administração repetida oral e parenteral de tramadol por 6-26 semanas em ratos e cães, e após administração oral por 12 meses em cães, testes hematológicos, clínico-químicos e histológicos não demonstraram evidências de alterações relacionadas à substância. Somente ocorreram manifestações no sistema nervoso central após doses altas, consideravelmente acima da dose terapêutica (agitação, salivação, espasmos e redução do ganho de peso). Ratos e cães toleraram doses orais de 20 mg/kg e 10 mg/kg de peso corpóreo, respectivamente, e cães toleraram doses retais de 20 mg/kg de peso corpóreo, sem qualquer reação.

Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de tramadol causaram toxicidade materna e aumento da mortalidade neonatal. Os problemas com a prole foram distúrbios de ossificação e retardo na abertura vaginal e dos olhos. A fertilidade masculina e feminina não foi afetada. Em coelhos, foi relatada toxicidade materna em doses superiores a 125 mg/kg e anomalias esqueléticas na prole. Em alguns testes in vitro, houve evidência de efeitos mutagênicos. Estudos in vivo não demonstraram tais efeitos. Até o momento, tramadol pode ser classificado como não-mutagênico.

Foram realizados estudos quanto ao potencial tumorigênico do cloridrato de tramadol em ratos e camundongos. O estudo em ratos, não demonstrou evidência de aumento na incidência de tumores devido a essa substância. No estudo em camundongos, houve uma incidência aumentada de adenomas de células hepáticas em animais machos (aumento dose-dependente, não significativo a partir de 15 mg/kg) e um aumento nos tumores pulmonares em fêmeas de todos os grupos de doses (significativo, mas não dose-dependente).

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

- Traum Retard é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a tramadol ou a qualquer componente da fórmula;
- É também contraindicado nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides e outros psicotrópicos;
- Traum Retard é contraindicado a pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias;
- Traum Retard não deve ser utilizado em epilepsia não-controlada adequadamente com tratamento;
- Traum Retard não deve ser utilizado para tratamento de abstinência de narcóticos.

#### Gravidez

Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez.

O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

#### Categoria de risco de gravidez C.

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

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Traum Retard (cloridrato de tramadol) deve ser usado com cautela nas seguintes condições: dependência aos opioides; ferimentos na cabeça; choque, distúrbio do nível de consciência de origem não estabelecida, pacientes com distúrbios da função respiratória ou do centro respiratório; pressão intracraniana aumentada.

Traum Retard deve somente ser usado com cautela nos pacientes sensíveis aos opioides.

Foram relatadas convulsões em pacientes recebendo tramadol nas doses recomendadas. O risco pode aumentar quando as doses de Traum excederem a dose diária máxima recomendada (400mg). Traum Retard pode elevar o risco de convulsões em pacientes tomando concomitantemente outras medicações que reduzam o limiar para crises convulsivas.

Pacientes com epilepsia, ou aqueles susceptíveis a convulsões, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstâncias inevitáveis.

Traum Retard apresenta um baixo potencial de dependência. No uso em longo prazo, pode-se desenvolver tolerância e dependência física e psíquica.

Em pacientes com tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, o tratamento com Traum Retard deve ser realizado somente por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa.

Traum Retard não é indicado como substituto em pacientes dependentes de opioides. Embora o tramadol seja um agonista opioide, tramadol não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina.

### **Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Mesmo quando administrado de acordo com as instruções, tramadol pode causar efeitos tais como sonolência e tontura e, portanto, pode prejudicar as reações de motoristas e operadores de máquinas.

Isto se aplica particularmente em conjunção com outras substâncias psicotrópicas, particularmente álcool.

**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

### **Gravidez, Lactação e Fertilidade**

Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez.

O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

#### **Categoria de risco de gravidez C.**

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

### **Lactação**

Durante a lactação deve-se considerar que cerca de 0,1% da dose materna de tramadol é secretada no leite. Tramadol não é recomendado durante a amamentação.

Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única administração de Traum Retard.

### **Fertilidade**

Vigilância pós comercialização não sugere um efeito de tramadol sobre a fertilidade. Estudos em animais não mostram um efeito de tramadol sobre a fertilidade.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Traum Retard (cloridrato de tramadol) não deve ser combinado com inibidores da MAO.

Em pacientes tratados com inibidores da MAO nos 14 dias antes do uso de opioide petidina foram observadas interações com risco de vida no sistema nervoso central, função respiratória e cardiovascular. As mesmas interações com inibidores da MAO não podem ser descartadas durante o tratamento com Traum Retard.

A administração concomitante de tramadol com outros fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool, pode potencializar os efeitos no SNC.

Os resultados dos estudos de farmacocinética demonstraram até o momento que na administração prévia ou concomitante de cimetidina (inibidor enzimático) não é comum ocorrerem interações clinicamente relevantes. Administração prévia ou simultânea de carbamazepina (indutor enzimático) pode reduzir o efeito analgésico e a duração da ação.

Traum Retard pode induzir convulsões e aumentar o potencial de causar convulsões dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outros fármacos que diminuem o limiar para crises convulsivas (tais como bupropiona, mirtazapina, tetraidrocannabinol).

O uso terapêutico concomitante de tramadol e drogas serotoninérgicas, tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina, inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos e mirtazapina pode causar toxicidade de serotonina. A síndrome da serotonina é possível quando um dos seguintes é observado:

- clônus espontâneo
- clônus induzível ou ocular com agitação ou diaforese
- tremor e hiperreflexia
- hipertonia e temperatura corporal > 38°C e clônus induzível ou ocular.

Após a interrupção de medicamentos serotoninérgicos, geralmente observa-se uma melhora rápida. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.

O tratamento com tramadol concomitante com derivados cumarínicos (varfarina) deve ser cuidadosamente monitorado, devido a relatos de aumento no tempo de protrombina (INR) com maior sangramento e de equimoses em alguns pacientes.

Outros fármacos inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-demetilação) e provavelmente também do metabólito ativo O-demetilado. A importância clínica de tal interação não foi estudada.

Em um número limitado de estudos a aplicação pré- ou pós-operatória do antiemético antagonista 5-HT3 ondansetrona aumentou a necessidade de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Traum Retard é um comprimido revestido circular, biconvexo, branco, sem sulco.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem

**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.**

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de uso

A dose deve ser ajustada à intensidade da dor e à sensibilidade individual do paciente. A menor dose efetiva para analgesia deve geralmente ser selecionada. A dose total diária de 400 mg de cloridrato de tramadol não deve ser excedida, exceto em circunstâncias clínicas especiais.

A menos que prescrito de outra forma, Traum Retard deve ser administrado como segue:

### Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:

A dose inicial é 50-100 mg de cloridrato de tramadol duas vezes ao dia, de manhã e à noite. Se o alívio da dor for insuficiente, a dose pode ser aumentada até 150 mg ou 200 mg de cloridrato de tramadol duas vezes ao dia.

### Crianças

Devido a sua alta dosagem, os comprimidos revestidos de liberação prolongada não devem ser utilizados em crianças abaixo de 12 anos de idade.

### Método de administração

Os comprimidos de liberação prolongada devem ser engolidos inteiros, não partidos ou mastigados, com líquido suficiente, com ou sem alimento.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### Pacientes Idosos

O ajuste de dose não é usualmente necessário em pacientes idosos até 75 anos sem manifestação clínica de insuficiência hepática ou renal. Em pacientes idosos acima de 75 anos a eliminação pode ser prolongada. Portanto, se necessário, o intervalo entre as doses deve ser aumentado de acordo com os requerimentos do paciente.

### Pacientes com Insuficiência Renal e/ou Hepática

Em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática a eliminação de tramadol é atrasada. Nestes pacientes deve-se considerar o uso de intervalos maiores entre as doses de acordo com os requerimentos do paciente.

Em casos de insuficiência renal e/ou hepática grave não é recomendado o uso de Traum Retard (comprimidos de liberação prolongada).

### Duração do Tratamento

Traum Retard não deve sob nenhuma circunstância ser administrado por mais tempo que o absolutamente necessário. Se for necessário tratamento prolongado da dor devido à natureza e gravidade da doença, então monitoramento regular e cuidadoso deve ser feito (se necessário com interrupções no tratamento) para estabelecer se e em que extensão tratamento adicional é necessário.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente relatadas são náusea e tontura, ambas ocorrendo em mais que 10% dos pacientes. As frequências são definidas a seguir:

**Muito comum:**  $\geq 10\%$

**Comum:**  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$

**Incomum:**  $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$

**Rara:**  $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$

**Muito rara:**  $< 0,01\%$

**Desconhecido:** não pode ser estimada pelos dados disponíveis

### Transtornos cardíacos

**Incomum:** regulação cardiovascular (palpitação, taquicardia). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

**Rara:** bradicardia.

### Investigações

**Rara:** aumento na pressão sanguínea

### Transtornos vasculares:

**Incomum:** regulação cardiovascular (hipotensão postural ou colapso cardiovascular).

Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

### Transtornos de metabolismo e nutrição

**Rara:** alterações no apetite.

### Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino

**Rara:** depressão respiratória, dispneia.

Se as doses recomendadas forem excedidas consideravelmente e outras substâncias depressoras centrais forem administradas concomitantemente, depressão respiratória pode ocorrer.

Foi relatada piora de asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.

### Transtornos do sistema nervoso

**Muito comum:** tontura.

**Comum:** dor de cabeça, sonolência.

**Raro:** transtornos da fala, parestesia, tremor, convulsão epileptiforme, contrações musculares involuntárias, coordenação anormal, síncope.

Convulsão ocorreu principalmente após a administração de altas doses de tramadol ou após o tratamento concomitante com fármacos que podem diminuir o limiar para crise convulsiva.

#### **Transtornos psiquiátricos**

**Rara:** alucinação, confusão, distúrbios do sono, delírios, ansiedade e pesadelos.

As reações adversas psíquicas podem ocorrer após administração de tramadol que varia individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade do paciente e duração do tratamento). Esses efeitos incluem alteração no humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações em atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por ex.: comportamento de decisão, problemas de percepção).

Pode ocorrer dependência da droga.

Os sintomas das reações de abstinência, similares àquelas ocorrendo durante a retirada de opiáceos, podem ocorrer como segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrointestinais. Outros sintomas que foram vistos muito raramente com a descontinuação de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesias, zumbido e sintomas não usuais do SNC (como confusão, ilusões, despersonalização, desrealização, paranoia).

#### **Transtornos do olho**

**Rara:** miose, midríase, visão turva.

#### **Transtornos gastrintestinais**

**Muito comum:** náusea.

**Comum:** constipação, boca seca, vômito.

**Incomum:** ânsia de vômito, desconforto gastrintestinal (uma sensação de pressão no estômago, distensão abdominal), diarreia.

#### **Transtornos da pele e tecidos subcutâneos**

**Comum:** hiperidrose

**Incomum:** reações dérmicas (por ex.: prurido, rash, urticária).

#### **Transtornos músculo-esqueléticos e tecidos conectivos**

**Rara:** fraqueza motora.

#### **Transtornos hepatobiliares**

Em poucos casos isolados foi relatado aumento nos valores das enzimas hepáticas em associação temporal com uso terapêutico de tramadol.

#### **Transtornos do trato urinário e renal**

**Rara:** distúrbios de micção (disúria e retenção urinária).

#### **Transtornos do sistema imune**

**Rara:** reações alérgicas (como dispnéia, broncoespasmo, tosse, edema angioneurótico) e anafilaxia.

#### **Transtornos gerais e condições do local de administração**

**Comum:** fadiga

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

### **10. SUPERDOSE**

#### **Sintomas**

Em princípio, no caso de intoxicação com tramadol, são esperados sintomas similares aos de outros analgésicos de ação central (opioides). Estes incluem em particular miose, vômito, colapso cardiovascular, distúrbios de consciência podendo levar ao coma, convulsões e depressão respiratória até parada respiratória.

#### **Tratamento**

Aplicar medidas de emergência gerais. Manter aberta a via respiratória (aspiração), manter a respiração e circulação dependendo dos sintomas. O antídoto no caso de depressão respiratória é a naloxona. Em experimentos animais a naloxona não apresentou efeito no caso de convulsões. Em tais casos, deve-se administrar diazepam intravenosamente.

No caso de intoxicações com as formulações orais, a descontaminação gastrointestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica é recomendada somente dentro de 2 horas após a ingestão de tramadol. A descontaminação gastrointestinal mais tarde pode ser útil no caso de intoxicação com quantidades excepcionalmente grandes ou formulações de liberação prolongada.

Tramadol é minimamente eliminado do soro por diálise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com Traum Retard apenas com hemodiálise ou hemofiltração não é apropriado para desintoxicação.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III- DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0573.0533

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP 30.138

Registrado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Fabricado por:  
**Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA.**  
Itapira – SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**  
**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**



**Histórico de Alterações da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/07/2019	-	10457- SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 100 mg