

# TYLALGIN CAF

Geolab Indústria Farmacêutica S/A  
Comprimido Revestido  
500mg + 65mg



## MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

# Tylalgin Caf

paracetamol + cafeína

### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimido revestido de 500mg + 65mg: Embalagem contendo 20 ou 100\* comprimidos.

\*Embalagem Múltipla

### USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

paracetamol..... 500mg  
cafeína .....65mg

Excipientes: amido, povidona, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, ácido esteárico, propilparabeno, etilparabeno, celulose microcristalina, lactose, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício, crospovidona, copovidona, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, corante vermelho laca FD&C 40, álcool etílico e água purificada.

### 1. INDICAÇÕES

**Tylalgin Caf** é indicado em para o alívio sintomático de dores de cabeça, sendo também útil para a redução da febre e para o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a gripes e resfriados comuns, dor de dente, dor nas costas, dores musculares, dores associadas a artrites e cólicas menstruais.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi realizado um estudo duplo-cego, controlado com placebo, a fim de avaliar a atividade antipirética do paracetamol em um comparativo em 30 pacientes do sexo masculino. Os pacientes receberam 4mg/kg de endotoxinas por via intravenosa, após pré-medicação por via oral de 1000mg de ambas as drogas. Os picos de temperatura corporal foram de 38,5 °C ± 0,2 °C no grupo tratado com placebo, 37,6 °C ± 0,2 °C no grupo do paracetamol (p = 0,001 versus placebo), e 38,6 °C ± 0,2 °C no grupo tratado com o fármaco comparativo (p = 0,001 versus paracetamol; p = 0,570 versus placebo) 4 horas após a infusão de lipopolissacarídeos. Concluiu-se que o paracetamol apresentou atividade antipirética superior. <sup>1</sup>

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo avaliou a eficácia do efeito analgésico do paracetamol (1000mg) em um comparativo em 162 pacientes sofrendo de dor moderada a muito intensa, devido a uma cirurgia dentária. A intensidade e o alívio da dor foram avaliados em 30 minutos, uma hora e a cada hora subsequente durante 6

horas após a administração. O paracetamol foi significativamente melhor que o comparativo na diferença máxima de intensidade da dor ( $p < 0,05$ ), no máximo alívio da dor obtida ( $p < 0,03$ ) e de acordo com uma avaliação global ( $p < 0,02$ ).<sup>2</sup>

Nos anos 80 uma análise de 30 estudos referentes à cefaleias e dores pós-operatórias, sugeriu um aumento de eficácia analgésica em associações contendo 65mg de cafeína<sup>3</sup>. Uma análise mais recente examinou diversas doses de combinações de cafeína a analgésicos<sup>4</sup>. No caso do paracetamol, dezesseis combinações com a cafeína foram analisadas sendo que foram utilizadas doses de 100,178,316 e 562mg/kg de paracetamol todas combinadas com doses de 10,18,32,56mg/kg de cafeína. A antinocicepção foi aumentada em dose moderada, 316mg/kg de paracetamol e 32mg/kg de cafeína por dia<sup>5</sup>. Sendo comprovado o aumento da absorção e do tempo de ação do paracetamol se administrado concomitantemente a cafeína, explicado pelo aumento do fluxo sanguíneo na mucosa gastrointestinal<sup>6</sup>.

### **Referência Bibliográfica**

1. Pernerstorfer T., et al. Acetaminophen has Greater Antipyretic Efficacy than Aspirin in Endotoxemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 66 (1): 51-7.
2. Mehlisch D.R., Frakes L.A. A Controlled Comparative Evaluation of Acetaminophen and Aspirin in the Treatment of Postoperative Pain. *Clin. Ther.* 1984; 7 (1): 89-97.
3. Feinstein AR, Heinemann LA, Dalessio D et AL. Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. *Clin Pharmacol Ther*, 2000; 68(5):457-67.
4. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an adjuvant. *JAMA* 1984; 251(13): 1711-18.
5. Granados-Soto V, Casteñeda-Hernández G. A review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic factors in the potential of the antinociceptive effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by caffeine. *J Pharmacol Toxicol* 1999;42(2):67-72.
6. Renner B, Clarke G, Grattan T et AL. Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J Clin Pharmacol*, 2007; 47(6):715-26.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O paracetamol é um analgésico e antitérmico não pertencente aos grupos dos opiáceos e salicilatos, clinicamente comprovado, que promove analgesia pela elevação do limiar da dor e antipirese através de ação no centro hipotalâmico que regula a temperatura. Estudos com doses únicas (12.5mg/Kg) de paracetamol, em crianças febris, demonstraram o início da redução da febre entre 15 e 30 minutos.

A cafeína é um derivado da metilxantina o qual, provavelmente, possui suas ações farmacológicas através do antagonismo dos receptores de adenosina. Metilxantinas, como classe, são ativas tanto centralmente quanto periféricamente, mas, a cafeína, especialmente, é conhecida por produzir efeitos marcantes no sistema nervoso central. O antagonismo de receptores de adenosina resulta em broncodilatação, liberação de noradrenalina sendo também responsável pelos efeitos psicomotor estimulante da cafeína. Esses efeitos estimulantes no SNC envolvem a habilidade da cafeína em agir como um adjuvante analgésico.

Em altas concentrações, as metilxantinas, incluindo a cafeína, também inibem a enzima fosfodiesterase, aumentando os níveis intracelular de cAMP.

A associação de cafeína e paracetamol promove ação mais acelerada e eficaz do analgésico.

#### **1.1 Propriedades farmacocinéticas**

Foi demonstrado que a combinação de cafeína aumenta a absorção de paracetamol. O mecanismo pode ser relacionado ao aumento do fluxo sanguíneo gastrointestinal induzido pela cafeína ou a diminuição da depuração de paracetamol.

Uma meta análise da literatura não demonstrou o risco da hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol em doses controladas, de cafeína e paracetamol combinados, em humanos.

### **Paracetamol**

**Absorção:** o paracetamol, administrado oralmente, é rapidamente e quase completamente absorvido no trato gastrointestinal, principalmente no intestino delgado. A absorção ocorre por transporte passivo. A biodisponibilidade relativa varia de 85% a 98%. Em indivíduos adultos as concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de uma hora após a ingestão e variam de 7,7 a 17,6mcg/mL para uma dose única de 1000mg. As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1000mg a cada 6 horas, variam de 7,9 a 27,0mcg/mL. Através de informações, agrupadas, de farmacocinética provenientes de 5 estudos patrocinados pela companhia, com 59 crianças, idades entre 6 meses e 11 anos, foi encontrada a média para concentração plasmática máxima de 12.08 ±3.92ug/ml, sendo obtida com o tempo de 51 ± 39 min (média 35min) através de uma dose de 12.5mg/kg.

**Efeito dos alimentos:** embora as concentrações máximas sejam atrasadas quando o paracetamol é administrado com alimentos, a extensão da absorção não é afetada. O paracetamol pode ser administrado independentemente das refeições.

**Distribuição:** o paracetamol parece ser amplamente distribuído aos tecidos orgânicos, exceto ao tecido gorduroso. Seu volume de distribuição aparente é de 0,7 a 1 litro/kg em crianças e adultos. Uma proporção relativamente pequena (10% a 25%) do paracetamol se liga às proteínas plasmáticas.

**Metabolismo:** o paracetamol é metabolizado principalmente no fígado e envolve três principais vias: conjugação com glucoronídeo, conjugação com sulfato e oxidação através da via enzimática do sistema citocromo P450. A via oxidativa forma um intermediário reativo que é detoxificado por conjugação com glutathione para formar cisteína inerte e metabólitos mercaptopúricos. A principal isoenzima do sistema citocromo P450 envolvida *in vivo* parece ser a CYP2E1, embora a CYP1A2 e CYP3A4 tenham sido consideradas vias menos importantes com base nos dados microssomais *in vitro*. Subsequentemente verificou-se que tanto a via CYP1A2 quanto a CYP3A4 apresentam contribuição desprezível *in vivo*. Em adultos, a maior parte do paracetamol é conjugada com ácido glucorônico e em menor extensão com sulfato. Os metabólitos derivados do glucoronídeo, sulfato e glutathione são desprovidos de atividade biológica. Em recém-nascidos prematuros e a termo, e, em crianças de baixa idade, predomina o conjugado sulfato. Em adultos com disfunção hepática de diferentes graus de intensidade e etiologia, vários estudos sobre metabolismo demonstraram que a biotransformação do paracetamol é semelhante àquela de adultos saudáveis, mas um pouco mais lenta. A administração diária consecutiva de doses de 4g por dia induz glucoronidação (uma via não tóxica) em adultos saudáveis e com disfunção hepática, resultando essencialmente em depuração total aumentada do paracetamol no decorrer do tempo e acúmulo plasmático limitado.

**Eliminação:** em adultos a meia vida de eliminação do paracetamol é cerca de 2 a 3 horas e em crianças é cerca de 1,5 a 3 horas. Ela é aproximadamente uma hora mais longa em recém-nascidos e em pacientes cirróticos. O paracetamol é eliminado do organismo sob a forma de conjugado glucoronídeo (45% a 60%) e conjugado sulfato (25% a 35%), tióis (5% a 10%), como metabólitos de cisteína e mercaptopurato e catecois (3% a 6%), que são excretados na urina. A depuração renal do paracetamol inalterado é cerca de 3,5% da dose.

### **Cafeína**

**Absorção:** a cafeína é completa e rapidamente absorvida, no trato gastrointestinal, após a administração oral, tendo essencialmente 100% de biodisponibilidade em adultos normais em jejum. Geralmente, a concentração plasmática máxima pode ser esperada para ocorrer entre 30 a 60 minutos. O consumo de café, contendo 100mg de cafeína, produziu uma notável concentração plasmática em 5 minutos com a concentração plasmática máxima de 1.5 a

1.8mcg/ml, ocorrendo entre 50 e 75 minutos após a administração. A absorção de cafeína não parece ser substancialmente alterada pela dose.

**Efeito dos alimentos:** a presença de alimento no intestino diminui a absorção de cafeína.

**Distribuição:** a cafeína se distribui amplamente pelo corpo, e, devido a sua natureza hidrofóbica, atravessa as membranas biológicas. A cafeína atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta. O volume de distribuição é 0.6L/Kg com 36% ligados a proteínas.

**Metabolismo:** a cafeína é metabolizada por demetilação no fígado, primeiramente pela CYP1A2, em um processo saturado e dose-dependente. O maior metabólito desse processo é a paraxantina, formado através de 3 demetilações, o qual representa 84% do processo de demetilação da cafeína. Os outros metabólitos formados por esse processos são: teobromina (12%) e teofilina (4%). Paraxantina é, subsequentemente, metabolizada por um processo com múltiplos passos até metilurato, com a xantina oxidase responsável pelo ultimo passo. Pequenas quantidades de cafeína são metabolizadas a ácido 1,3,7-trimetilurato e 6-amino-5-[N-formilmetilamino]-1,3-dimetiluracil.

**Eliminação:** os metabólitos da cafeína e pequenas quantidades de cafeína são excretados pela urina. A meia vida de eliminação da cafeína varia entre 3 e 7 horas em adultos. Não foi encontrada diferença significativa entre a meia vida de eliminação entre jovens e idosos.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Tylagin Caf** não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a algum dos componentes da fórmula.

**Não use outro medicamento que contenha paracetamol.**

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este produto deve ser administrado com cautela em pacientes com função renal ou hepática comprometidas.

A dose recomendada de paracetamol não deve ser ultrapassada.

Muito raramente, foram relatadas sérias reações cutâneas, tais como pustulose generalizada exantemática aguda, síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica em pacientes que receberam tratamento com paracetamol. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reações cutâneas sérias e o uso do medicamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

**Uso com álcool:** Usuários crônicos de bebidas alcoólicas podem apresentar um risco aumentado de doenças hepáticas caso seja ingerida uma dose maior que a dose recomendada (superdose) de paracetamol + cafeína, embora relatos deste evento sejam raros. Os relatos geralmente envolvem casos de usuários crônicos graves de álcool e as doses de paracetamol frequentemente foram maiores do que as doses recomendadas, envolvendo superdose substancial. Os profissionais de saúde devem alertar todos os seus pacientes, inclusive aqueles que regularmente consomem grandes quantidades de álcool a não excederem as doses recomendadas de paracetamol. O álcool (etanol) tanto induz quanto inibe competitivamente a CYP2E1, resultando em indução e inibição simultânea quando o álcool está presente. Atividade catalítica mais elevada apenas é observada uma vez que o etanol é eliminado do organismo, de modo que a ativação do paracetamol em seu intermediário tóxico geralmente é limitada pelo álcool. A partir de estudos duplo-cegos, randomizados, controlados com placebo, nos quais consumidores assíduos de bebidas alcoólicas, que descontinuaram o consumo no início do estudo e que foram tratados com a dose diária máxima recomendada de paracetamol (4000mg por dia) durante 2 a 5 dias, foi demonstrado que não houve evidência de efeitos hepáticos. Um estudo recente, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo em consumidores assíduos de bebidas alcoólicas que ingeriam entre uma e três

bebidas alcoólicas por dia, demonstrou que a administração de paracetamol na dose de 4000mg por dia durante 10 dias não resultou em hepatotoxicidade, em disfunção hepática, nem em insuficiência hepática.

**Alerta sobre a cafeína:** a dose recomendada deste produto contém a mesma quantidade de cafeína que uma xícara de café. Limite o uso de medicamentos, alimentos ou bebidas contendo cafeína enquanto esteja sendo medicado com este produto, porque o excesso de cafeína pode causar nervosismo, irritabilidade, insônia e, ocasionalmente, batimento cardíaco acelerado.

### **Gravidez (Categoria C) e Lactação**

Não existem estudos adequados e controlados para a combinação de cafeína e paracetamol na gravidez ou em lactentes. Esse produto não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou lactentes a não ser que o benefício do tratamento seja maior do que os possíveis riscos ao desenvolvimento do feto.

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

O consumo de cafeína em doses menores que 200mg/dia em grávidas não representa risco mensurável ao feto. Com o uso moderado de cafeína, não foram relatadas associações com malformação congênita, aborto espontâneo, parto prematuro. A associação entre o consumo de cafeína pela gestante com baixo peso ao nascer da criança é indeterminada. A cafeína cruza a placenta, sendo os níveis sanguíneos e no tecido fetal similar aos níveis de cafeína no sangue da gestante. A cafeína é excretada no leite materno.

Quando administrado à mãe em doses terapêuticas, o paracetamol atravessa a placenta passando para a circulação fetal em 30 minutos após a ingestão. No feto, o paracetamol é efetivamente metabolizado por conjugação com sulfato. Quando administrado conforme recomendado, o paracetamol não representa risco para a mãe ou feto.

O paracetamol é excretado no leite materno em baixas concentrações (0,1% a 1,85% da dose materna ingerida). A ingestão materna de paracetamol nas doses analgésicas recomendadas não representa risco para o lactente.

**Alerta diante a habilidade de dirigir e operar máquinas:** Não é conhecido se a combinação de paracetamol e cafeína afetam a habilidade de dirigir e operar máquinas.

**Uso em idosos:** Até o momento não são conhecidas restrições específicas ao uso de **Tylalgin Caf** por pacientes idosos. Não existe necessidade de ajuste da dose neste grupo etário.

**Não use outro produto que contenha paracetamol.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Paracetamol**

Para a maioria dos pacientes, o uso ocasional de paracetamol, geralmente possui pouco ou nenhum efeito em pacientes sob uso crônico de varfarina. Porém, há controvérsias em relação a possibilidade do paracetamol potencializar o efeito anticoagulante da varfarina ou de outros derivados cumarínicos.

### **Cafeína**

Uma única dose, aguda, de cafeína demonstrou um aumento da excreção renal de lítio o que é provavelmente secundário ao aumento da excreção de sódio visto com o uso de cafeína. Adicionalmente, a descontinuação abrupta do uso crônico de cafeína foi associada ao aumento sérico na concentração de lítio.

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

**Tylalgin Caf** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Para sua segurança, mantenha-o em sua embalagem original.**

### **Características físicas e organolépticas:**

**Tylalgin Caf** apresenta-se na forma de comprimido revestido oblongo, semiabaulado liso e coloração vermelha.

**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.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Uso oral. Adultos e crianças acima de 12 anos:** 2 comprimidos de 6 em 6 horas. Não exceder o total de 8 comprimidos, em doses fracionadas, em um período de 24 horas.

**Duração do tratamento:** depende do desaparecimento dos sintomas.

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

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Raramente se observaram reações de hipersensibilidade, mas se isto ocorrer deve-se interromper a administração da droga.

Não há estudos controlados com placebo suficientes para a combinação de paracetamol e cafeína.

Muito raramente, foram relatados os seguintes efeitos adversos: aumento das transaminases, reações anafiláticas, hipersensibilidade, insônia, tonturas, palpitações, taquicardia, erupções, erupções pruriginosas e urticária e erupção fixa medicamentosa.

**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**

Em adultos e adolescentes ( $\geq 12$  anos de idade), pode ocorrer hepatotoxicidade após a ingestão de mais que 7,5 a 10g em um período de 8 horas ou menos. Fatalidades não são frequentes (menos que 3-4% de todos os casos não tratados) e raramente foram relatadas com superdoses menores que 15g.

Uma superdose aguda de menos que 150mg/kg em crianças (<12 anos de idade) não foi associada a hepatotoxicidade. Os sinais e sintomas iniciais que se seguem a uma dose potencialmente hepatotóxica de paracetamol são: perda de apetite, náusea, vômito, sudorese intensa, palidez e mal-estar geral. Os sinais clínicos e laboratoriais de toxicidade hepática podem não estar presentes até 48 a 72 horas após a ingestão.

Toxicidade grave ou casos fatais foram extremamente infrequentes após uma superdose aguda de paracetamol em crianças pequenas, possivelmente por causa das diferenças no modo de metabolizar o paracetamol. Se tiver sido ingerida dose acima de 150 – 200mg/kg ou se foi ingerida uma quantidade desconhecida, assim que possível deve ser obtido o nível plasmático de paracetamol, mas não antes de 4 horas após a ingestão.

Os seguintes eventos clínicos são associados com a superdose de paracetamol, e se forem observados com superdose, são considerados esperados, inclusive eventos fatais devidos a insuficiência hepática fulminante ou suas sequelas:

- Distúrbios metabólicos e nutricionais: perda de apetite;
- Distúrbios gastrintestinais: vômitos, náusea e desconforto abdominal;
- Distúrbios hepatobiliares: necrose hepática, insuficiência hepática aguda, icterícia, hepatomegalia e sensibilidade anormal à palpação do fígado;

- Distúrbios gerais e condições do local de administração: palidez, hiperidrose e mal estar geral;
- Exames laboratoriais alterados: bilirrubinemia aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, coeficiente internacional normalizado aumentado, tempo de protrombina prolongado, fosfatase aumentada e lactato sanguíneo aumentado.

Os seguintes eventos clínicos são sequelas de insuficiência hepática aguda e podem ser fatais. Se esses eventos ocorrerem durante a insuficiência hepática aguda associada a superdose com paracetamol (adultos e adolescentes com idade acima de 12 anos: > 7,5g no intervalo de 8 horas; crianças com menos de 12 anos de idade: > 150mg/kg dentro de 8 horas) eles são considerados esperados:

- Infecções e infestações: septicemia, infecção fúngica e infecção bacteriana;
- Distúrbios do sangue e sistema linfático: coagulação intravascular disseminada, coagulopatia, trombocitopenia, anemia hemolítica (em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase);
- Distúrbios metabólicos e nutricionais: hipoglicemia, hipofosfatemia, acidose metabólica e acidose láctica;
- Distúrbios do sistema nervoso central: coma (com superdose maciça de paracetamol ou superdose de múltiplas drogas), encefalopatia e edema cerebral;
- Distúrbios cardíacos: cardiomiopatia;
- Distúrbios vasculares: hipotensão;
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: insuficiência respiratória;
- Distúrbios gastrintestinais: pancreatite e hemorragia gastrintestinal;
- Distúrbios renais e urinários: lesão renal aguda;
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: falência múltipla de órgãos.

Os sintomas de overdose de cafeína aguda incluem: dor abdominal, rubor, calafrios, agitação, insônia, irritabilidade, perda de apetite, fraqueza, tremor, rigidez, vômitos, alteração do estado de consciência, hipertensão, seguido por hipotensão, taquicardia, taquipneia, diurese, febre, delírios, alucinações, hipocalcemia, hiponatremia, hiperglicemia, acidose metabólica, convulsões, arritmias rabinomiólise, supraventriculares e ventriculares. Os sintomas da intoxicação crônica de cafeína incluem: irritabilidade, insônia, ansiedade e labilidade emocional.

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

**Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.**

## **VENDA SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA**

### **DIZERES LEGAIS**

**Registro M.S. nº 1.5423.0047**

**Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772**

**Geolab Indústria Farmacêutica S/A**

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

[www.geolab.com.br](http://www.geolab.com.br)

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 26/08/2019.**



**Anexo B**  
**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data expediente	Numero expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/07/13	0561526/13-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	11/07/13	0561526/13-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	11/07/13	Versão Inicial	VPS	500MG + 65MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20  500MG + 65MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100 (EMB MULT)
27/05/14	0431251/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/14	0431251/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/14	Adequação à bula padrão atualmente disponível no bulário eletrônico	VPS	500MG + 65MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20  500MG + 65MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100 (EMB MULT)

19/06/18	0489282/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/18	0489282/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/18	Dizeres Legais	VPS	500MG + 65MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20  500MG + 65MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100 (EMB MULT)
22/11/19	---	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	500MG + 65MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20  500MG + 65MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100 (EMB MULT)