



VALERATO DE BETAMETASONA

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Creme

1mg/g

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

valerato de betametasona

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Creme.

Embalagem contendo 1 bisnaga com 30g.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: DERMATOLÓGICA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO

Cada grama do creme contém:

valerato de betametasona (equivalente a 1,00mg de betametasona).....1,22mg

excipientes q.s.p.1g

(cera emulsificante aniônica (polawax), metilparabeno, propilparabeno, metabissulfito de sódio, petrolato branco, edetato dissódico, propilenoglicol e água).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento das seguintes condições: eczemas, inclusive atópico infantil e discoide; psoríase, exceto psoríase em placa disseminada; neurodermatoses, incluindo líquen simples e líquen plano; dermatite seborreica e dermatites de contato; lúpus eritematoso discoide e como adjuvante ao tratamento esteroide sistêmico de dermatite esfoliativa.

O efeito anti-inflamatório do valerato de betametasona é igualmente útil para o controle de picadas de inseto e miliária rubra.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- I. Através de estudo clínico randomizado, comparativo e duplo-cego, que comparou valerato de betametasona creme e pomada 0,1%, aplicado duas vezes ao dia durante duas semanas, foi demonstrada a eficácia no tratamento da dermatite de contato alérgica, dermatite irritativa, dermatite atópica e eczema de estase em 23 pacientes com idade de 17-66 anos.¹
- II. Em um estudo randomizado, simples-cego e comparativo com 32 pacientes, sendo 19 indivíduos do sexo masculino e 13 do sexo feminino e com idade >12 anos, valerato de betametasona 0,1% creme foi eficaz no tratamento de eczema seco.²
- III. Em estudo clínico aberto e randomizado que comparou a eficácia e tolerabilidade do pimecrolimus creme com o potente corticosteroide, 17-valerato de betametasona creme, no tratamento da dermatite seborreica, 9 pacientes, sendo 7 indivíduos do sexo masculino e 2 do sexo feminino e com idade entre 24-47 anos, foram tratados com 17-valerato de betametasona a 0,1%, por via dermatológica, duas vezes ao dia, em um período de 3 a 9 dias. O estudo concluiu que houve uma redução mais rápida da descamação, do eritema e do prurido com o uso de betametasona tópica.³
- IV. Estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, prospectivo e paralelo comparou a eficácia, segurança e tolerabilidade do calcipotriol com 17-valerato de betametasona creme 0,1%. Nesse estudo, 211 pacientes foram tratados com 17-valerato de betametasona para psoríase crônica de leve a moderada durante 8 semanas. Ambas as drogas foram aplicadas duas vezes ao dia. O estudo mostrou redução do índice de área e severidade da psoríase (PASI) em 45,4% dos pacientes tratados com betametasona.⁴
- V. Estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, prospectivo e paralelo com 21 pacientes, sendo 12 indivíduos do sexo masculino e 9 do sexo feminino com idade 30-70 anos tratados com valerato de betametasona creme 0,1% aplicado duas vezes ao dia. O tratamento foi eficaz para psoríase crônica em placas.⁵
- VI. Em estudo randomizado, duplo-cego e comparativo para avaliar a eficácia e a segurança de valerato de betametasona 0,1% creme, pimecrolimus 1% e calcipotriol 0,005% no tratamento da psoríase intertriginosa, 20 pacientes, sendo 15 indivíduos do sexo masculino e 5 do sexo feminino) com idade 32-75 anos, foram tratados com valerato de betametasona 0,1% uma vez ao dia durante quatro semanas, reduzindo em 86,4% o escore M-PASI e em 78% o prurido, de acordo com a escala visual analógica.⁶
- VII. Estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e comparativo de eficácia e segurança no tratamento de psoríase de moderada a severa, 179 pacientes, sendo 93 indivíduos do sexo masculino e 86 do sexo feminino com idade 16-79 anos foram tratados com valerato de betametasona creme 0,1%, por 28 dias. O estudo mostrou eficácia da apresentação.⁷
- VIII. Em um estudo piloto controlado, randomizado e duplo-cego, que comparou pimecrolimus 1% creme e valerato de betametasona 0,1% creme no tratamento do lúpus eritematoso discoide facial, cinco pacientes foram tratados com 17-valerato de betametasona 0,1%, por via dermatológica, duas vezes ao dia, durante 8 semanas. No final do tratamento 73% dos pacientes tratados com betametasona obtiveram uma melhora significativa das lesões faciais.⁸
- IX. Em um estudo randomizado, prospectivo, duplo-cego e paralelo com 44 pacientes, sendo 17 indivíduos do sexo masculino e 27 do sexo feminino com idade 22-76 anos, comparou valerato de betametasona creme 0,1% aplicado uma vez versus duas vezes ao dia para o tratamento de eczema das mãos. O uso de valerato de betametasona duas vezes ao dia não foi superior à aplicação de uma vez ao dia e a avaliação clínica mostrou um benefício maior do tratamento de eczema das mãos quando o corticoide foi uma vez por dia.⁹
- X. Em um estudo randomizado, duplo-cego com 48 pacientes, sendo 31 indivíduos do sexo feminino e 17 do sexo masculino, com idade entre 12-71 anos, comparou-se a eficácia e segurança do butirato de clobetasol creme a 0,05% e valerato de betametasona creme a 0,1% em dermatite atópica ou dermatite de contato durante 2 e 4 semanas de tratamento. Ambas as drogas foram eficazes, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os eventos adversos foram raros e leves.¹⁰

REFERÊNCIAS:

1. THORMANN, J. et al. Dermatologica, 152 Suppl 1:209-214. 1976.
2. WILLIAMSON, DM. J Int Med Res, 15(2): 99-105. 1987.
3. RIGOPOULOS, D. et al. Br J Dermatol, 151(5): 1071-1075. 2004.
4. MOLIN, L. et al. Br J Dermatol, 136(1): 89-93. 1997.
5. WILKINSON, RD. et al. Cutis, 45(6): 468-470. 1990.
6. SOMMER, KA. et al. Arch Dermatol, 142(9): 1138-1143. 2006.
7. CALLEN, J. Cutis, 57(2 Suppl):45-50. 1996.
8. BARIKBIN, B. et al. Clin Exp Dermatol, 34(7):776-780. 2009
9. LODÉN, M. et al. JEADV: 26(5): 597-601, 2012.
10. FREDRIKSSON, T. et al. Curr Med Res Opin, 6(5): 322-324, 1979.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Corticosteroides dermatológicos atuam como agentes anti-inflamatórios, através de vários mecanismos para inibir reações alérgicas de fase tardia incluindo diminuição da densidade de mastócitos, diminuição da quimiotaxia e ativação dos eosinófilos, diminuição da produção de citocinas por linfócitos, monócitos, mastócitos e eosinófilos, e inibindo o metabolismo do ácido araquidônico.

Efeitos farmacodinâmicos

Corticosteroides dermatológicos apresentam propriedades anti-inflamatórias, antipruriginosas e vasoconstritoras.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Corticosteroides dermatológicos podem ser absorvidos sistemicamente pela pele intacta. A extensão da absorção percutânea de corticosteroides dermatológicos é determinada por vários fatores, incluindo o veículo e a integridade da barreira epidérmica. Oclusão, inflamação e/ou outras dermatoses podem aumentar a absorção percutânea.

Distribuição

O uso de parâmetros farmacodinâmicos para avaliar a exposição sistêmica de corticosteroides dermatológicos é necessário, pois os níveis na circulação são bem abaixo dos níveis de detecção.

Metabolismo

Uma vez absorvido pela pele, os corticosteroides dermatológicos apresentam uma farmacocinética similar aos corticosteroides sistêmicos e são metabolizados primariamente pelo fígado.

Eliminação

Corticosteroides dermatológicos são eliminados pelos rins. Além disso, alguns corticosteroides e seus metabólitos também são excretados na bile.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, para o tratamento de infecções cutâneas não tratadas, rosácea, acne vulgar, prurido sem inflamação, prurido perianal e genital, dermatite perioral e dermatoses em crianças com menos de 1 ano, inclusive dermatite.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento deve ser usado com precaução em pacientes com história de hipersensibilidade local a corticosteroides ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

Reações de hipersensibilidade local (ver Reações adversas) podem assemelhar-se aos sintomas da doença em tratamento.

Manifestações de hipercortisolismo (Síndrome de Cushing) e supressão reversível no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), levando à insuficiência glicocorticosteroide, podem ocorrer em alguns indivíduos, como resultado do aumento da absorção sistêmica de esteroides dermatológicos.

Se qualquer uma das manifestações acima for observada, interrompa o uso da droga gradualmente, reduzindo a frequência de aplicação, ou substituindo por um corticosteroide menos potente. A interrupção abrupta do tratamento pode resultar em insuficiência glicocorticosteroide (ver Reações adversas).

Fatores de risco para aumento dos efeitos sistêmicos são:

- potência e formulação de esteroide dermatológico;
- duração da exposição;
- aplicação em uma área de grande extensão;
- uso em áreas oclusivas da pele, por exemplo, em áreas intertriginosas ou sob curativos oclusivos (em recém-nascidos, a fralda pode atuar como um curativo oclusivo);
- aumento da hidratação do estrato córneo;
- uso em áreas de pele fina como a face;
- uso sobre a pele lesada ou outras condições onde a barreira da pele pode estar comprometida;
- em comparação com adultos, crianças podem absorver proporcionalmente maiores quantidades de corticosteroides dermatológicos e assim serem mais suscetíveis aos efeitos adversos sistêmicos. Isso ocorre porque as crianças têm uma barreira da pele imatura e uma maior área de superfície em relação ao peso corporal em comparação com adultos.

Distúrbios visuais

Distúrbio visual foi reportado por pacientes usando corticosteroides sistêmico e/ou tópico. Se um paciente apresentar visão embaçada ou outras alterações visuais, considere a avaliação de possíveis causas, as quais podem incluir catarata, glaucoma ou coriorretinopatia central serosa.

Crianças

Em lactentes e crianças menores de 12 anos, a duração do tratamento deve ser limitada à 5 dias e a oclusão não deve ser utilizada; o tratamento prolongado com corticosteroide dermatológicos deve ser evitado quando possível, já que uma supressão adrenal pode ocorrer.

Risco de infecção com oclusão

Infecções bacterianas são facilitadas pelo calor e umidade em dobras da pele ou causadas por curativos oclusivos. Ao usar curativos oclusivos, a pele deve ser limpa antes de aplicar um novo curativo.

Uso no tratamento da Psoríase

Os corticosteroides dermatológicos devem ser usados com cautela no tratamento da psoríase, pois foram reportados alguns casos de recidivas rebotes, desenvolvimento de tolerância, risco de psoríase pustulosa generalizada e desenvolvimento de toxicidade local ou sistêmica devido à deficiência na função de barreira da pele. Se usado na psoríase, recomenda-se supervisão cuidadosa do paciente.

Aplicação na face

Aplicações prolongadas na face não são desejáveis, visto que é uma área mais suscetível a alterações atróficas.

Aplicação nas pálpebras

Se aplicado nas pálpebras deve-se ter cuidado para que o produto não entre em contato com os olhos, pois a exposição repetida poderá resultar em catarata e glaucoma.

Infecção concomitante

Terapia antimicrobiana apropriada deve ser utilizada sempre que o tratamento das lesões inflamatórias se tornarem infectadas. Qualquer disseminação da infecção requer a interrupção da corticoterapia tópica e administração da terapia antimicrobiana adequada.

Úlceras crônicas nas pernas

Corticosteroides dermatológicos são por vezes utilizados para tratar a dermatite em torno de úlceras crônicas nas pernas. Não devem ser aplicados diretamente na úlcera, mas sim aplicado na área da dermatite, ao redor da úlcera. No entanto, este uso pode ser associado a uma maior ocorrência de reações de hipersensibilidade local e um aumento do risco de infecção local.

Risco de inflamabilidade

Instrua os pacientes a não fumarem ou se aproximarem de chamas expostas devido ao risco de graves queimaduras. Os tecidos (roupas, roupas de cama, curativos, etc.) que entraram em contato com este produto queimam mais facilmente e representam um sério risco de incêndio. Lavar as roupas e roupas de cama pode reduzir o acúmulo do produto, mas não removê-lo totalmente.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há estudos sobre o efeito do valerato de betametasona sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Um efeito prejudicial sobre estas atividades não é esperado, considerando as reações adversas apresentadas pelo valerato de betametasona.

Gravidez e lactação

Há dados limitados sobre o uso de valerato de betametasona em mulheres grávidas.

A administração dermatológica de corticosteroides a animais prenhes pode causar anormalidades ao desenvolvimento do feto.

A relevância deste achado para os seres humanos não foi estabelecida, no entanto, a administração de valerato de betametasona durante a gravidez somente deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe superar o risco para o feto. Uma quantidade mínima do medicamento deve ser usada por um período mínimo de tempo.

Administração subcutânea de valerato de betametasona em ratos ou camundongos com doses $\geq 0,1$ mg/kg/dia ou em coelhos com doses ≥ 12 mcg/kg/dia durante a gravidez produziu anormalidades fetais, incluindo fenda palatina e retardo de crescimento intrauterino.

A utilização segura de corticosteroides dermatológicos durante a lactação não foi estabelecida.

Não se sabe se a administração dermatológica de corticosteroides pode resultar em absorção sistêmica suficiente para produzir quantidades detectáveis no leite materno. A administração de valerato de betametasona durante a lactação só deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe superar o risco para o bebê.

Se valerato de betametasona for utilizado durante a lactação, não deve ser aplicado nos seios para evitar a ingestão acidental pelos lactentes.

Categoria C de risco na gravidez.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista

Carcinogênese

Estudos com animais a longo prazo não apresentaram resultados que permitissem avaliar o potencial carcinogênico do valerato de betametasona.

Genotoxicidade

Não foram conduzidos estudos específicos para investigar o potencial genotóxico do valerato de betametasona.

Fertilidade

Não há dados em seres humanos para avaliar o efeito dos corticosteroides dermatológicos na fertilidade. Além disso, não foi avaliado o efeito do valerato de betametasona na fertilidade em animais.

Este medicamento contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, inclusive sintomas anafiláticos e episódios asmáticos menos severos ou com risco de morte em pessoas susceptíveis. A prevalência da sensibilidade aos sulfitos na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade aos sulfitos ocorre mais frequentemente em pacientes asmáticos do que em não asmáticos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A coadministração de medicamentos que podem inibir o citocromo CYP3A4 (ex. ritonavir, itraconazol) demonstrou capacidade de inibir o metabolismo dos corticosteroides levando ao aumento da exposição sistêmica. A relevância clínica desta coadministração depende da dose e da via de administração dos corticosteroides e da potência do inibidor do citocromo CYP3A4.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses.

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.

O valerato de betametasona apresenta-se como creme branco e homogêneo.

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

O valerato de betametasona é mais adequado para superfícies úmidas ou exsudativas.

Aplicar uma fina camada e espalhar suavemente utilizando uma quantidade suficiente apenas para cobrir toda a área afetada.

Posologia

Adultos, Idosos e Crianças a partir de 1 ano

Aplicar uma ou duas vezes ao dia por no máximo 4 semanas e durante este período reduzir a frequência de aplicação ou mudar para um tratamento com uma preparação menos potente, conforme a resposta do paciente ao tratamento. Dê tempo suficiente para a absorção após cada aplicação antes de passar um emoliente.

Nas lesões mais resistentes, como no caso de placas espessas de psoríase nos cotovelos e joelhos, o efeito de valerato de betametasona pode ser intensificado, se necessário, pelo tratamento oclusivo da área com filme de polietileno. A oclusão à noite é geralmente adequada para obtenção de uma resposta satisfatória em tais lesões. Depois disso, a melhora pode ser mantida pela aplicação regular sem oclusão.

Se piorar ou não houver uma melhora dentro de 2 a 4 semanas o tratamento e o diagnóstico devem ser reavaliados.

O tratamento com valerato de betametasona deve ser descontinuado gradualmente uma vez que o controle é estabelecido e um tratamento com um emoliente deve ser mantido.

Pode ocorrer a recidiva de uma dermatose preexistente se o tratamento for descontinuado abruptamente.

Pacientes com recidivas frequentes:

Uma vez que um episódio agudo foi tratado de forma eficaz com uso contínuo de valerato de betametasona, um tratamento intermitente (uma vez por dia, duas vezes por semana, sem oclusão) pode ser considerado. Isto demonstrou ser útil na redução da frequência de recidivas.

A aplicação deve ser continuada em todos os locais anteriormente afetados ou em locais conhecidos de potencial recidiva. Este regime deve ser combinado com o uso frequente de emolientes.

As condições, os benefícios e os riscos do tratamento continuado devem ser reavaliados.

Crianças

Este medicamento é contraindicado a crianças menores de 1 ano.

Crianças são mais suscetíveis a desenvolver efeitos colaterais locais e sistêmicos a corticosteroides dermatológicos e, em geral, requerem períodos menores de tratamento e agentes menos potentes que em adultos, portanto o período de tratamento deve ser limitado à 5 dias e a oclusão não deve ser utilizada.

Cuidados devem ser tomados quando valerato de betametasona for utilizado em crianças para assegurar que a quantidade aplicada é a mínima necessária para produzir benefício terapêutico.

Idosos

Estudos clínicos não identificaram diferenças nas respostas entre os pacientes idosos e pacientes mais jovens. A maior frequência de diminuição da função hepática ou renal no idoso pode atrasar a eliminação se houver absorção sistêmica. Por isso, uma quantidade mínima durante o menor tempo possível de tratamento deverá ser usado para alcançar o benefício clínico desejado.

Insuficiência renal e hepática

Em caso de absorção sistêmica (quando uma quantidade for aplicada em uma área muito extensa por um período prolongado), o metabolismo e a eliminação podem ser retardados, por conseguinte, aumentando o risco de toxicidade sistêmica. Portanto, uma quantidade mínima deverá ser usada durante o menor tempo possível de tratamento para alcançar o benefício clínico desejado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão listadas abaixo por frequência. As frequências são definidas como:

Reação muito comum ($>1/10$)

Reação comum ($>1/100$ e $<1/10$)

Reação incomum ($>1/1.000$ e $<1/100$)

Reação rara ($>1/10.000$ e $<1/1.000$)

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$)

Dados pós-comercialização

Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$):

- Prurido, dor/ardor na pele

Reações muito raras ($<1/10.000$):

- Infecções oportunistas
- Hipersensibilidade local
- Supressão no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA): características da Síndrome de Cushing (ex.: cara de lua, obesidade central), ganho de peso, atraso/retardo de crescimento em crianças, osteoporose, glaucoma, hiperglicemia/glicosúria, catarata, hipertensão, aumento de peso/obesidade, diminuição dos níveis de cortisol endógeno, alopecia e tricorrexe
- Dermatite alérgica de contato/ dermatite, eritema, erupção cutânea, urticária, psoríase pustulosa, atrofia cutânea*, enrugamento da pele*, ressecamento da pele*, estrias*, telangiectasias*, alterações da pigmentação*, hipertricose, exacerbação dos sintomas subjacentes
- Irritação ou dor no local da aplicação

* Características cutâneas secundárias aos efeitos locais e/ou sistêmicos de supressão no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais

Valerato de betametasona aplicado dermatologicamente pode ser absorvido em quantidade suficiente para produzir efeitos sistêmicos.

A superdosagem aguda é muito improvável de ocorrer, entretanto, no caso de superdosagem crônica ou uso indevido, o hipercortisolismo pode ocorrer (ver Reações adversas).

Tratamento

Em caso de superdose, valerato de betametasona deve ser retirado gradualmente pela redução da frequência de aplicações ou pela substituição por um corticosteroide menos potente, devido ao risco de insuficiência glicocorticoide.

Cuidados adicionais devem ser clinicamente indicados, quando necessário.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.5584.0156

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Registrado e produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 3 - Quadra 2- C - Módulo 01- B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



Anexo B
Histórico de Alteração da 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
10/01/2014	0336635/14-9	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2014	0336635/14-9	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2014	Versão Inicial	VP/VPS	Creme
15/06/2018	0483502/18-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2018	0483502/18-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2018	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP	Creme
							1. INDICAÇÕES 2. RESULTADO DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III – DIZERES LEGAIS	VPS	
20/07/2018	0581403/18-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/07/2018	0581403/18-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/07/2018	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Creme
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	
15/10/2020	3566311201	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2020	3566311201	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2020	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Creme
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	

07/02/2022	0468700/22-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2022	0468700/22-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2022	III – DIZERES LEGAIS	VP	Creme
							9.REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VPS	
02/10/2023	1044742/23-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2023	1044742/23-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2023	Alteração no layout	VP/VPS	Creme
17/11/2025	1505067/25-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2025	1505067/25-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2025	Atualização do texto de bula em conformidade com o novo marco de rotulagem, incluindo adequações conforme a RDC nº 768/2022 e a inserção de frases de alerta em atendimento à RDC nº 770/2022 e à Instrução Normativa nº 200/2022.	VP/VPS	Creme
		10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Atualização do texto de bula em conformidade com o novo marco de rotulagem, incluindo adequações conforme a RDC nº 768/2022 e a inserção de frases de alerta em atendimento à RDC nº 770/2022 e à Instrução Normativa nº 200/2022.	VP/ VPS	Creme