



Colpatrin[®]

Creme vaginal 100mg/g + 20.000UI/g

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



Colpatrin[®]

metronidazol
nistatina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Creme vaginal 100mg/g + 20.000UI/g

Embalagem contendo 1 bisnaga com 50g + 10 aplicadores descartáveis.

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada grama do creme vaginal contém:

metronidazol.....100mg
nistatina.....20.000UI*

*(equivalente a 3,49mg de nistatina).

Excipiente q.s.p.....1g

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, polissorbato 80, propilenoglicol, trolamina, cera autoemulsionante não iônica e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Colpatrin[®] é indicado para o tratamento de vaginites específicas por *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* ou por associação de ambos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do metronidazol + nistatina pode ser confirmada no estudo de Topete et al. que em seu estudo longitudinal prospectivo duplo cego envolvendo 70 pacientes portadoras de candidíase vaginal, após tratamento de 7 dias, 100% se apresentaram curadas, posteriormente, ao final do estudo¹.

Somera et al. publicaram um estudo multicêntrico confirmando a eficácia de metronidazol e nistatina no tratamento da tricomoníase e candidíase vaginal, onde 1.498 pacientes foram envolvidas com um índice de cura de 96,5%².

Lapointe publicou um estudo envolvendo também 20 pacientes portadoras de tricomoníase e candidíase vaginal, que foram tratadas com metronidazol + nistatina por 10 dias consecutivos³.

Pulkkinen et al. publicou estudo randomizado em 2 grupos, envolvendo 66 mulheres, pacientes estas portadoras de tricomoníase e candidíase vaginal entre outras patologias, sendo que o grupo tratado com metronidazol + nistatina apresentou índice de cura de 97%⁴.

Referências Bibliográficas

1. Topete EG, et al. Assessment of efficacy of ketoconazole/clindamycin vs metronidazole/nistatine in candidiasis vaginitis and bacterial vaginosis. Ginecol Obstet Mex. 2004 Nov;72:575-80.
2. Somera J, et al. Estudio multicentrico nacional metronidazol-nistatina en infecciones vaginales mixtas (tricomona + cândida). Compend Invest Clin Latinoam. 1987;7(2):17-23.
3. Lapointe A. Evaluation of local tolerance to the combination of metronidazole and nystatin in the form of a vaginal cream. Union Med Can. 1976 A ug;105(8):1241-2.
4. Pulkkinen P, et al. Metronidazole combined with nystatin (vagitories) in the prevention of bacterial vaginosis. J Obstet Gynaecol. 1994;14 Suppl 2:S56-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

metronidazol

O metronidazol é um anti-infeccioso de uso local do grupo dos nitro-5-imidazóis. O espectro antimicrobiano do metronidazol é o seguinte:

-Espécies habitualmente sensíveis ($MIC \leq 4\mu g/mL$) (mais do que 90% das cepas da espécie são sensíveis): *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sp*, *Bacteroides sp*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*.

-Espécies com sensibilidade variável: a porcentagem de resistência adquirida é variável. A sensibilidade é imprevisível na ausência de antibiograma: *Bifidobacterium*, *Eubacterium*.

-Espécies habitualmente resistentes (pelo menos 50% das cepas da espécie são resistentes): *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Mobiluncus*.

Atividade antiparasitária: *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*.

nistatina

A nistatina é um antibiótico antifúngico polieno que interfere na permeabilidade da membrana celular de fungos sensíveis, ligando-se a esteróis específicos, ergosterol principalmente, que são encontrados somente nas membranas plasmáticas de fungos. Esta ligação causa a formação de poros ou canais na membrana que permitem o extravasamento de substâncias vitais à célula. A principal ação de nistatina é contra *Candida spp*.

Farmacocinética

A absorção máxima ocorre entre 8 e 12 horas.

metronidazol

Após administração por via vaginal, a passagem sistêmica é pequena. A meia-vida plasmática é de 8 a 10 horas e a ligação às proteínas plasmáticas é baixa, inferior a 20%. A distribuição é rápida e importante nos pulmões, rins, fígado, bile, líquido, pele, saliva e secreção vaginal.

O metronidazol atravessa a barreira placentária e é excretado através do leite materno. Seu metabolismo é principalmente hepático: são formados dois metabólitos óxidos ativos não conjugados (atividade de 5 a 30%).

A excreção é principalmente urinária: o metronidazol e seus metabólitos óxidos, excretados através da urina, representam aproximadamente 35 a 65% da dose absorvida.

nistatina

A nistatina não é absorvida através da pele ou membranas mucosas quando utilizada topicamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Colpatrin[®] é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao metronidazol ou outro derivado imidazólico, à nistatina e/ou aos demais componentes do produto.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de Colpatrin[®] para tratamento de duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (vide “Carcinogenicidade e Mutagenicidade”).

O tratamento simultâneo com metronidazol por via oral deve ser evitado nos casos de histórico de discrasia sanguínea, hipotireoidismo ou hipoadrenalismo a menos que, na opinião do médico, os benefícios superem o possível risco para o paciente.

Uma vez que a candidíase foi confirmada, deve-se tomar cuidado para investigar os possíveis fatores ecológicos que estão permitindo e promovendo o crescimento de fungos. Para evitar recorrências é essencial erradicar ou compensar esses fatores de promoção. É recomendado tratar todos os locais associados com infecções por *Candida* concomitantemente, como infecções intestinais e vaginais, entre outras.

Reações adversas cutâneas graves (RACGs): foram relatadas reações cutâneas graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) em associação com o tratamento com metronidazol e nistatina (vide “Reações adversas”).

Foram relatados casos de reações cutâneas bolhosas graves, como necrólise epidérmica tóxica (NET), com metronidazol (vide “Reações adversas”).

Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. O tratamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade à pele.

A resistência primária à nistatina é rara. A resistência cruzada com outros antibióticos poliênicos foi relatada.

Caso o tratamento com metronidazol, por razões especiais, necessite de uma duração maior do que a geralmente recomendada, devem-se realizar testes hematológicos regularmente, principalmente contagem leucocitária, e a paciente deve ser monitorizada quanto ao aparecimento de reações adversas, como neuropatia central ou periférica, por exemplo: parestesia, ataxia, tontura, vertigem e crises convulsivas.

As pacientes devem ser alertadas que metronidazol pode provocar escurecimento da urina (devido aos metabólitos de metronidazol).

Durante a menstruação, o tratamento com Colpatrin[®] não é afetado. Se houver previsão de início do próximo ciclo menstrual antes do término do tratamento prescrito pelo médico, recomenda-se, quando possível, postergar o início do tratamento para o dia seguinte ao término do ciclo menstrual. Caso o tratamento não esteja no início, complete-o até o seu término.

As pacientes devem ser aconselhadas a não ingerir bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool em sua formulação, durante e no mínimo 1 dia após o tratamento com metronidazol, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse).

Foram reportados casos de hepatotoxicidade/insuficiência hepática aguda, incluindo casos fatais, com início muito rápido após o começo do tratamento, em pacientes com Síndrome de Cockayne usando medicamentos contendo metronidazol para uso sistêmico. Portanto, nesta população, o metronidazol deve ser utilizado após uma cuidadosa avaliação de risco-benefício, e apenas se não houver tratamento alternativo disponível.

Os testes da função hepática devem ser realizados imediatamente antes do início do tratamento, durante e após o término do tratamento até que a função hepática esteja dentro dos limites normais ou até que os valores basais sejam atingidos. Se os testes de função hepática se tornarem acentuatadamente elevados durante o tratamento, o medicamento deve ser descontinuado.

Os pacientes com Síndrome de Cockayne devem ser aconselhados a reportar imediatamente ao seu médico, quaisquer sintomas de potencial dano hepático (tais como novo evento de dor abdominal constante, anorexia, náusea, vômito, febre, mal-estar, fadiga, icterícia, urina escurecida ou coceira) e parar de utilizar metronidazol.

A nistatina pode danificar preservativos de látex e, por isso, precauções contraceptivas adicionais são necessárias durante o tratamento.

Casos de ideação suicida com ou sem depressão têm sido relatados durante o tratamento com Colpatrin[®]. Os pacientes devem ser aconselhados a interromper o tratamento e entrar em contato imediatamente com seu médico se apresentarem sintomas psiquiátricos durante o tratamento.

Populações especiais: não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento em pacientes idosas.

Colpatrin[®] deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

Colpatrin[®] deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença severa, ativa ou crônica, do sistema nervoso central e periférico, devido ao risco de agravamento do quadro neurológico.

Gravidez: o uso de metronidazol durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliado visto que atravessa a barreira placentária e seus efeitos sobre a organogênese fetal humana, ainda são desconhecidos.

Colpatrin[®] não deve ser usado durante o primeiro trimestre de gravidez.

Categoria de risco na gravidez: B.

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

Lactação: visto que o metronidazol é excretado no leite materno, a exposição desnecessária ao medicamento deve ser evitada.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas: as pacientes devem ser alertadas sobre a possibilidade de confusão, tontura, vertigem, alucinações, convulsões ou alterações visuais (vide “Reações adversas”) e aconselhadas a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

Carcinogenicidade: o metronidazol mostrou ser carcinogênico em camundongos e ratos. Contudo, estudos semelhantes em hamsters mostraram resultados negativos e estudos epidemiológicos em humanos não mostraram nenhuma evidência de aumento do risco carcinogênico em humanos.

Mutagenicidade: o metronidazol mostrou ser mutagênico em bactérias in vitro. Em estudos conduzidos em células de mamíferos in vitro, assim como em roedores ou humanos in vivo, houve evidência inadequada de efeito mutagênico do metronidazol, com alguns estudos reportando efeitos mutagênicos, enquanto outros não.

Portanto, o uso de Colpatrin[®] em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Interferência com exames laboratoriais

O metronidazol pode interferir com determinados tipos de exames de sangue (aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], lactato desidrogenase [LDH], triglicerídeos, glicose), o que pode levar a um falso negativo ou a um resultado anormalmente baixo. Essas determinações analíticas baseiam-se na diminuição da absorvância ultravioleta, fato que ocorre quando a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) é oxidada em dinucleótido de nicotinamida e

adenina (NAD). A interferência ocorre devido à semelhança nos picos de absorção de NADH (340nm) e metronidazol (322nm) em pH 7.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool: bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool não devem ser ingeridos durante o tratamento com metronidazol e no mínimo 1 dia após o mesmo, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse), com aparecimento de rubor, vômito e taquicardia.

dissulfiram: foram relatadas reações psicóticas em pacientes utilizando concomitantemente metronidazol e dissulfiram.

Terapia com anticoagulante oral (tipo varfarina): potencialização do efeito anticoagulante e aumento do risco hemorrágico, causado pela diminuição do catabolismo hepático. Em caso de administração concomitante, deve-se monitorar o tempo de protrombina com maior frequência e realizar ajuste posológico da terapia anticoagulante durante o tratamento com metronidazol.

lítio: os níveis plasmáticos de lítio podem ser aumentados pelo metronidazol. Deve-se, portanto, monitorar as concentrações plasmáticas de lítio, creatinina e eletrólitos em pacientes recebendo tratamento com lítio, enquanto durar o tratamento com metronidazol.

ciclosporina: risco de aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Os níveis plasmáticos de ciclosporina e creatinina devem ser rigorosamente monitorizados quando a administração concomitante é necessária.

fenitoína ou fenobarbital: aumento da eliminação de metronidazol, resultando em níveis plasmáticos reduzidos.

fluoruracila: diminuição do clearance do 5-fluoruracila, resultando em aumento da toxicidade do mesmo.

bussulfano: os níveis plasmáticos de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a uma severa toxicidade do bussulfano.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas: Creme homogêneo de coloração levemente amarelado a creme.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

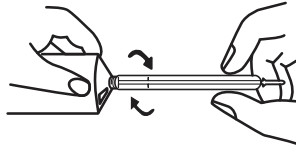
Modo de usar

Para a segurança da paciente, a bisnaga está hermeticamente lacrada. Esta embalagem não requer uso de objetos cortantes, portanto, perfure o lacre da bisnaga introduzindo o pino perfurante da tampa.

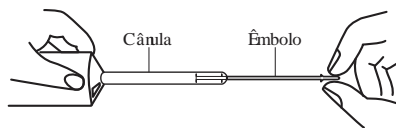
A bisnaga contém quantidade suficiente para 10 aplicações. O aplicador preenchido até a trava do êmbolo consome, por dose, a quantidade máxima de 5g do produto, considerando-se inclusive a quantidade de medicamento que permanece no aplicador após a administração. O conteúdo de Colpatrin[®] é calculado para dez dias de tratamento contínuos ou a critério médico.

Lavar as mãos antes e após o uso de Colpatrin® e evitar o contato direto das mãos com o local da aplicação.

1. Colocar a bisnaga com a tampa virada para cima, em seguida, realizar leves batidas sobre uma superfície plana e aguardar alguns segundos para que o produto se deposite na parte inferior da bisnaga e não haja o desperdício ao romper o lacre.
2. Remover a tampa da bisnaga e rosquear completamente o aplicador ao bico da bisnaga, garantindo o alcance até o final do bocal.

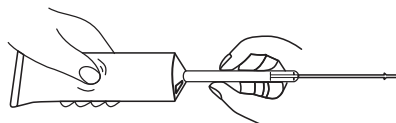


3. Segurar a bisnaga com uma das mãos, e com a outra puxar o êmbolo do aplicador até encostar ao final da cânula.

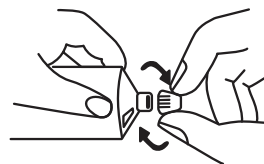


4. Com o êmbolo puxado e em posição horizontal, apertar vagarosamente a base da bisnaga com os dedos, de maneira a empurrar o creme e preencher a cânula do aplicador até a trava. Cuidar para que o creme não extravase a posição em que o êmbolo travou. Para facilitar a aplicação, exceder apenas um pouco do produto na ponta.

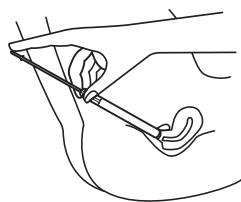
Atenção: apertar a bisnaga com cuidado para que o creme não extravase o êmbolo.



5. Retirar o aplicador e fechar imediatamente a bisnaga.



6. Introduzir o aplicador profundamente na cavidade vaginal e empurrar o êmbolo até esvaziar completamente o aplicador. Para facilitar a aplicação, recomenda-se que a paciente esteja deitada, com as pernas elevadas.



A cada aplicação, utilizar um novo aplicador e após o uso, inutilizá-lo.

Posologia:

Fazer 1 aplicação de preferência à noite, ao deitar-se, durante 10 dias.

Cada aplicação (5g de creme vaginal) contém 500mg de metronidazol e 17,45mg (100.000UI) de nistatina.

Não há estudos dos efeitos de Colpatrin[®] administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, seu uso deve ser somente ginecológico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 (≤ 1/10.000).

- Reações adversas atribuídas à associação metronidazol e nistatina

Distúrbios no sistema reprodutivo: sensação de queimação vaginal.

Distúrbios gastrintestinais: náusea, vômito e diarreia.

-Reações adversas atribuídas ao metronidazol

Irritações ou sensibilidade locais foram relatadas ocasionalmente após a aplicação local. Se isso ocorrer, recomenda-se interromper o tratamento.

Distúrbios gastrintestinais: dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia, mucosite oral, alterações no paladar incluindo gosto metálico, anorexia, casos reversíveis de pancreatite, descoloração da língua/sensação de língua áspera (devido ao crescimento de fungos, por exemplo).

Distúrbios no sistema imunológico: angioedema, choque anafilático.

Distúrbios no sistema nervoso: neuropatia sensorial periférica, cefaleia, convulsões, tontura, relatos de encefalopatia (por exemplo, confusão, vertigem) e síndrome cerebelar subaguda (por exemplo, ataxia, disartria, alteração da marcha, nistagmo e tremor), que podem ser resolvidos com a descontinuação do medicamento, meningite asséptica.

Distúrbios psiquiátricos: alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações, humor depressivo.

Distúrbios visuais: alterações visuais transitórias como diplopia, miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual, alteração da visualização de cores, neuropatia óptica/neurite.

Distúrbios do ouvido e labirinto: deficiência auditiva/perda da audição (incluindo neurossensorial), tinido.

Distúrbios no sangue e sistema linfático: foram relatados casos de agranulocitose, neutropenia e trombocitopenia.

Distúrbios hepatobiliares: foram relatados casos de aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite colestática ou mista e lesão hepatocelular, algumas vezes com icterícia. Foram relatados casos de falência hepática necessitando de transplante hepático em pacientes tratados com metronidazol em associação com outros medicamentos antibióticos.

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo: rash, prurido, rubor, urticária, erupções pustulosas, pustulose exantemática generalizada aguda, erupção fixa medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios gerais: febre.

-Reações adversas atribuídas à nistatina

Distúrbios no sistema imunológico: foram relatados raros casos de dermatite alérgica de contato devido à nistatina.

Reações dermatológicas: foram relatados vários tipos de erupções cutâneas; pode ocorrer ocasionalmente irritação cutânea de grau moderado a severa após a administração tópica de nistatina; foi relatado caso de Síndrome de Stevens-Johnson após o uso de nistatina pomada.

Desconhecido: pustulose exantemática generalizada aguda (vide “Advertências e Precauções”).

Sistema geniturinário: foram relatados raros casos de vaginites como irritação e dor na área vulvovaginal após o uso intravaginal.

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

10. SUPERDOSE

Apesar de a correta via de administração de Colpatrin® ser vaginal e, não se dispor de informações sobre casos de superdose por esta via, cabe informar que foram relatadas ingestões orais únicas de doses de até 12g de metronidazol em tentativas de suicídio e superdoses acidentais. Os sintomas ficaram limitados a vômito, náusea, diarreia, ataxia e desorientação leve. Não existe antídoto específico para superdoses com metronidazol. Em caso de suspeita de superdoses pesada, deve-se instituir tratamento sintomático e de suporte.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370.0007

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
21/03/2014	0209908/14-0	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	21/03/2014	0209908/14-0	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	21/03/2014	Versão inicial	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + aplic.
05/11/2015	0967514/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	05/11/2015	0967514/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	05/11/2015	Identificação do Medicamento	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + aplic.
20/01/2016	1182677/16-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2016	1182677/16-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2016	Composição 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + aplic.
29/09/2016	2336935/16-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2016	2336935/16-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2016	7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + aplic.
08/12/2016	2574900/16-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	08/12/2016	2574900/16-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	08/12/2016	5. Advertências e precauções	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + aplic.

		RDC 60/12			RDC 60/12				
02/02/2017	0181817/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/02/2017	0181817/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/02/2017	Apresentação 2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + aplic.
29/11/2017	2246568/17-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2017	2246568/17-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2017	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + aplic.
08/06/2018	0459366/18-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/06/2018	0459366/18-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/06/2018	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + aplic.
20/05/2020	1584129/20-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2020	1584129/20-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2020	5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + 10 aplic.
11/03/2021	0952031/21-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	11/03/2021	0952031/21-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	11/03/2021	8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres Legais (SAC)	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + 10 aplic.

		RDC 60/12			RDC 60/12				
01/06/2021	2111931/21-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2021	2111931/21-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2021	5. Advertências e precauções	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + 10 aplic.
16/07/2021	2769787/21-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2021	2769787/21-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2021	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + 10 aplic.
05/01/2022	0068470/22-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2022	0068470/22-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2022	5. Advertências e precauções	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + 10 aplic.
07/07/2022	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	Via de administração 8. Posologia e modo de usar	VPS	-100mg/g + 20.000UI/g crem vag ct bg x 50g + 10 aplic.