



# **VARICOSS<sup>®</sup>**

**Cifarma Científica Farmacêutica Ltda**

**cumarina + troxerrutina**

**15 mg + 90 mg**

**Comprimido revestido de liberação prolongada**



**Varicoss®**  
**cumarina - DCB: 02649**  
**troxerrutina - DCB: 08990**

## **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome comercial: Varicoss®**  
**Nome genérico: cumarina (DCB: 02649) + troxerrutina (DCB: 08990)**

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimido revestido – (15 mg + 90 mg) – Embalagens contendo 20 ou 60 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

### **USO ORAL** **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de **VARICOSS®** contém:

cumarina (benzopirona).....	15 mg
troxerrutina.....	90 mg
Excipientes q.s.p.....	1 comprimido

(lactose monoidratada, povidona, hipromelose, amido, estearato de magnésio, dióxido de silício, álcool povilínico, macrogol, talco, corante óxido de ferro amarelo, corante amarelo n°10, dióxido de titânio, álcool etílico e água purificada).

## **II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

**VARICOSS®** é indicado no tratamento da insuficiência venosa e suas complicações, como síndromes varicosas e varizes. Também é indicado para reduzir sintomas da insuficiência venosa como linfedemas e edemas.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Um estudo clínico randomizado duplo-cego com grupos paralelos foi realizado com mulheres de 35 a 65 anos apresentando linfedema secundário à cirurgia e irradiação para tratamento de câncer de mama, sendo que 77 pacientes iniciaram o estudo e 53 completaram os 12 meses de tratamento. Foi avaliada a eficácia da associação de cumarina + troxerrutina no tratamento de linfedemas, sendo administradas diferentes dosagens da associação a cada grupo, durante um período de 12 meses. O grupo 1 recebeu a dosagem de 90mg de cumarina + 540mg de troxerrutina diárias, enquanto no grupo 2 foram administradas diariamente 135mg de cumarina e 810mg de troxerrutina. Ao final do tratamento houve a diminuição de volume do edema de 14,9% no grupo 1 e de 13,2% no grupo 2 sem diferença estatística entre os grupos (p=0,524). Ambos os grupos apresentaram alívio nos sintomas clínicos relatados (sensação de peso e dureza, sensação de edema no pulso, antebraço e braço) com diminuição significativa destes sintomas (p < 0,0005). Ao final do 12º mês de tratamento a eficácia do tratamento foi classificada como boa ou excelente em 71,9% das pacientes do grupo 1 e 68,6% das pacientes do grupo 2. Foi avaliada a segurança do tratamento, sendo que não foram observadas alterações significativas nas quantidades de eritrócitos, leucócitos (total e contagem diferencial) e plaquetas. Foram relatadas desordens gastrintestinais de baixa severidade em 10% das pacientes, onde apenas 2 pacientes (sendo uma de cada grupo), tiveram um discreto aumento de SGPT (enzima hepática), sendo normalizada espontaneamente. Os autores concluem que as doses testadas da associação foram bem toleradas<sup>1</sup>. Outro estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado recrutou 231 pacientes com insuficiência venosa crônica para avaliar a eficácia da associação cumarina + troxerrutina na redução de edema. Dos 231 pacientes recrutados, 226 completaram o tratamento e os casos válidos representaram um n=179. No primeiro momento, um grupo (G1) utilizou combinação de meias de compressão e associação cumarina 90mg + troxerrutina 540mg diários (2 comprimidos 3 vezes ao dia), e o outro grupo (G2) utilizou combinação de meias de compressão + placebo, ambos durante 4 semanas. No segundo momento, o uso de meias compressivas foi descontinuado, seguindo apenas com a associação cumarina + troxerrutina ou placebo por mais 12 semanas. Em ambos os grupos foram observados a diminuição do volume das pernas ao final da quarta semana, motivado pelo uso da terapia compressiva. No final do tratamento, o volume da perna se manteve em G1 (grupo tratamento) com apenas um aumento discreto de 6,6 +/-13,2 mL. Em G2 (grupo placebo), entretanto, o aumento do volume foi de 51,4 +/-12,7 mL (p=0,0077). Ao término do estudo, a redução do volume das pernas devido à combinação de compressão + associação cumarina/ troxerrutina e compressão + placebo foram de 95,7 ± 13,8 mL (grupo teste) e de 44,6 ± 13,6g (grupo placebo) (p=0,0042). A associação cumarina + troxerrutina também foi responsável pela melhora significativa das queixas locais (pernas cansadas e pesadas, sensação de tensão e inchaço, dor, coceira, queimação) em relação ao placebo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>BURGOS et al. Comparative study of the clinical efficacy of two different coumarin dosages in the management of arm lymphedema after treatment for breast cancer. **Lymphology**, v. 1, n. 32, p3-10, 1999.

<sup>2</sup> VANSCHIEDT W. et al. The efficacy and safety of a coumarin-/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study. **Vasa**. V. 31, n. 3, p. 185-190, 2002.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Farmacodinâmica:**

**VARICOSS®** atua principalmente por meio da inibição de inflamações, alívio à dor, efeitos antiedematosos e características antiexsudativas.

O modo de ação da cumarina na hemodinâmica é complexo, envolvendo ações em nível tecidual e celular. Diferente dos derivados da 4-hidroxicumarina, como a warfarina, a cumarina não tem atividade anticoagulante. Sua principal via de ação é facilitar a remoção das proteínas extravasadas através da quebra proteolítica pelos macrófagos estimulados. Isso estimula os vasos linfáticos, melhorando a

deformabilidade das células vermelhas e estabelecendo as membranas. Já o derivado de flavonoides, troxerutina, age na parede dos vasos aumentando o tônus das veias, possui atividade reológica e melhora os sintomas da insuficiência venosa crônica.

#### **Farmacocinética:**

A cumarina é rapidamente absorvida e biotransformada, após administração oral. Seu principal metabólito ativo 7-hidroxicumarina possui um tempo de meia vida de alguns minutos. Esse metabólito se liga ao ácido glicurônico e é eliminado na urina. A biodisponibilidade plasmática da cumarina após a administração de 6 comprimido revestidos de **VARICOSS**<sup>®</sup>, é de 0,84% comparada com a administração intravenosa de 90mg. Isto se deve provavelmente, a eliminação pré-sistêmica, que é marcante na administração oral. A cumarina é rapidamente hidroxilada.

Aproximadamente 10% de troxerutina são absorvidos após a administração oral, sendo eliminada sua maior parte na bÍlis, e uma menor parte eliminada via renal. Na biotransformação, não surgem os metabólitos conhecidos da rutina, especialmente a quercetina. O tempo de meia-vida é de várias horas.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**VARICOSS**<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula, hepatopatias graves, ou hepatopatias progressas.

**Categoria de risco na gravidez: B - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

O uso durante o primeiro trimestre de gestação requer avaliação médica da relação risco/benefício. O uso de doses altas (mais de 3 comprimidos ao dia) de **VARICOSS**<sup>®</sup>, em tratamentos prolongados (mais de um mês de duração), deve ser acompanhado de avaliação médica criteriosa da função hepática.

O uso do medicamento deve ser interrompido e o médico informado, se houver o aparecimento de sintomas como náuseas acompanhadas por urticária, urina escura ou amarelamento da pele e/ou do globo ocular.

Não há restrições ou recomendações especiais com relação ao uso do medicamento por pacientes idosos.

**Categoria de risco na gravidez: B - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se estiver amamentando.**

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

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A administração simultânea de drogas que prejudicam a função hepática pode levar ao aumento de possíveis reações hepáticas.

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

**VARICOSS**<sup>®</sup> deve ser conservado em sua embalagem original à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz.

**VARICOSS**<sup>®</sup> possui prazo de validade de 24 meses a partir da data da sua fabricação desde que observados os cuidados de conservação.

**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.**

**VARICOSS**<sup>®</sup> é um comprimido circular com revestimento de coloração amarela.

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

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

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

Posologia média recomendada: 1 comprimido revestido, 3 vezes ao dia. Qualquer mudança nessa posologia ficará a critério médico.

Estudos clínicos recentes têm demonstrado a eficácia do produto com doses diárias que variam entre um a seis comprimido revestidos (2 comprimido revestidos, 3 vezes ao dia).

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

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

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

#### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

A frequência dos efeitos indesejáveis baseia-se na seguinte classificação:

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)

Relataram-se as seguintes reações adversas:

- Reação comum: aumento das enzimas hepáticas (transaminases, gama GT), especialmente no início do tratamento, que melhora com a descontinuação da terapia.
- Reações muito raras: queixas gastrointestinais (diarreia, vômito, dores abdominais, dor de estômago e náuseas); hepatite com ou sem icterícia, reversível com a descontinuação da terapia.

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



#### **10. SUPERDOSE**

Na eventualidade da ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

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

#### **III - DIZERES LEGAIS**

Reg. MS.: 1.1560.0158

Farm. Resp.: Dra. Michele Caldeira Landim - CRF/GO: 5122

#### **Fabricado por:**

CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.

Av. das Indústrias, 3651 – Bicas

CEP: 33040-130 – Santa Luzia / MG

CNPJ: 17.562.075/0003-20 – Indústria Brasileira

#### **Registrado por:**

CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.

Rod. BR 153 Km 5,5 – Jardim Guanabara

CEP: 74675-090 – Goiânia / GO

CNPJ: 17.562.075/0001-69 – Indústria Brasileira

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**CAC: 0800 707 1212**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/09/2019.**





# **VARICOSS<sup>®</sup>**

**Cifarma Científica Farmacêutica Ltda**

**cumarina + troxerrutina**

15 mg + 90 mg

Comprimido revestido de liberação prolongada

**BULA INSTITUCIONAL**



**Varicoss®**  
**cumarina - DCB: 02649**  
**troxerrutina - DCB: 08990**

## **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome comercial: Varicoss®**  
**Nome genérico: cumarina (DCB: 02649) + troxerrutina (DCB: 08990)**

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimido revestido – (15 mg + 90 mg) – Embalagens contendo 20 ou 60 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

### **USO ORAL** **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de **VARICOSS®** contém:

cumarina (benzopirona).....	15 mg
troxerrutina.....	90 mg
Excipientes q.s.p.....	1 comprimido

(lactose monoidratada, povidona, hipromelose, amido, estearato de magnésio, dióxido de silício, álcool povilínico, macrogol, talco, corante óxido de ferro amarelo, corante amarelo n°10, dióxido de titânio, álcool etílico e água purificada).

## **II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

**VARICOSS®** é indicado no tratamento da insuficiência venosa e suas complicações, como síndromes varicosas e varizes. Também é indicado para reduzir sintomas da insuficiência venosa como linfedemas e edemas.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Um estudo clínico randomizado duplo-cego com grupos paralelos foi realizado com mulheres de 35 a 65 anos apresentando linfedema secundário à cirurgia e irradiação para tratamento de câncer de mama, sendo que 77 pacientes iniciaram o estudo e 53 completaram os 12 meses de tratamento. Foi avaliada a eficácia da associação de cumarina + troxerrutina no tratamento de linfedemas, sendo administradas diferentes dosagens da associação a cada grupo, durante um período de 12 meses. O grupo 1 recebeu a dosagem de 90mg de cumarina + 540mg de troxerrutina diárias, enquanto no grupo 2 foram administradas diariamente 135mg de cumarina e 810mg de troxerrutina. Ao final do tratamento houve a diminuição de volume do edema de 14,9% no grupo 1 e de 13,2% no grupo 2 sem diferença estatística entre os grupos ( $p=0,524$ ). Ambos os grupos apresentaram alívio nos sintomas clínicos relatados (sensação de peso e dureza, sensação de edema no pulso, antebraço e braço) com diminuição significativa destes sintomas ( $p < 0,0005$ ). Ao final do 12º mês de tratamento a eficácia do tratamento foi classificada como boa ou excelente em 71,9% das pacientes do grupo 1 e 68,6% das pacientes do grupo 2. Foi avaliada a segurança do tratamento, sendo que não foram observadas alterações significativas nas quantidades de eritrócitos, leucócitos (total e contagem diferencial) e plaquetas. Foram relatadas desordens gastrointestinais de baixa severidade em 10% das pacientes, onde apenas 2 pacientes (sendo uma de cada grupo), tiveram um discreto aumento de SGPT (enzima hepática), sendo normalizada espontaneamente. Os autores concluem que as doses testadas da associação foram bem toleradas<sup>1</sup>. Outro estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado recrutou 231 pacientes com insuficiência venosa crônica para avaliar a eficácia da associação cumarina + troxerrutina na redução de edema. Dos 231 pacientes recrutados, 226 completaram o tratamento e os casos válidos representaram um  $n=179$ . No primeiro momento, um grupo (G1) utilizou combinação de meias de compressão e associação cumarina 90mg + troxerrutina 540mg diários (2 comprimidos 3 vezes ao dia), e o outro grupo (G2) utilizou combinação de meias de compressão + placebo, ambos durante 4 semanas. No segundo momento, o uso de meias compressivas foi descontinuado, seguindo apenas com a associação cumarina + troxerrutina ou placebo por mais 12 semanas. Em ambos os grupos foram observados a diminuição do volume das pernas ao final da quarta semana, motivado pelo uso da terapia compressiva. No final do tratamento, o volume da perna se manteve em G1 (grupo tratamento) com apenas um aumento discreto de 6,6 +/-13,2 mL. Em G2 (grupo placebo), entretanto, o aumento do volume foi de 51,4 +/-12,7 mL ( $p=0,0077$ ). Ao término do estudo, a redução do volume das pernas devido à combinação de compressão + associação cumarina/ troxerrutina e compressão + placebo foram de  $95,7 \pm 13,8$  mL (grupo teste) e de  $44,6 \pm 13,6$ g (grupo placebo) ( $p=0,0042$ ). A associação cumarina + troxerrutina também foi responsável pela melhora significativa das queixas locais (pernas cansadas e pesadas, sensação de tensão e inchaço, dor, coceira, queimação) em relação ao placebo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>BURGOS et al. Comparative study of the clinical efficacy of two different coumarin dosages in the management of arm lymphedema after treatment for breast cancer. *Lymphology*, v. 1, n. 32, p3-10, 1999.

<sup>2</sup> VANSCHIEDT W. et al. The efficacy and safety of a coumarin-/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study. *Vasa*. V. 31, n. 3, p. 185-190, 2002.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Farmacodinâmica:**

**VARICOSS®** atua principalmente por meio da inibição de inflamações, alívio à dor, efeitos antiedematosos e características antiexsudativas.

O modo de ação da cumarina na hemodinâmica é complexo, envolvendo ações em nível tecidual e celular. Diferente dos derivados da 4-hidroxicumarina, como a warfarina, a cumarina não tem atividade anticoagulante. Sua principal via de ação é facilitar a remoção das proteínas extravasadas através da quebra proteolítica pelos macrófagos estimulados. Isso estimula os vasos linfáticos, melhorando a



deformabilidade das células vermelhas e estabelecendo as membranas. Já o derivado de flavonoides, troxerutina, age na parede dos vasos aumentando o tônus das veias, possui atividade reológica e melhora os sintomas da insuficiência venosa crônica.

#### **Farmacocinética:**

A cumarina é rapidamente absorvida e biotransformada, após administração oral. Seu principal metabolito ativo 7-hidroxicumarina possui um tempo de meia vida de alguns minutos. Esse metabolito se liga ao ácido glicurônico e é eliminado na urina. A biodisponibilidade plasmática da cumarina após a administração de 6 comprimido revestidos de **VARICOSS**<sup>®</sup>, é de 0,84% comparada com a administração intravenosa de 90mg. Isto se deve provavelmente, a eliminação pré-sistêmica, que é marcante na administração oral. A cumarina é rapidamente hidroxilada.

Aproximadamente 10% de troxerutina são absorvidos após a administração oral, sendo eliminada sua maior parte na bÍlis, e uma menor parte eliminada via renal. Na biotransformação, não surgem os metabólitos conhecidos da rutina, especialmente a quercetina. O tempo de meia-vida é de várias horas.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**VARICOSS**<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula, hepatopatias graves, ou hepatopatias progressas.

**Categoria de risco na gravidez: B - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

O uso durante o primeiro trimestre de gestação requer avaliação médica da relação risco/benefício. O uso de doses altas (mais de 3 comprimidos ao dia) de **VARICOSS**<sup>®</sup>, em tratamentos prolongados (mais de um mês de duração), deve ser acompanhado de avaliação médica criteriosa da função hepática.

O uso do medicamento deve ser interrompido e o médico informado, se houver o aparecimento de sintomas como náuseas acompanhadas por urticária, urina escura ou amarelamento da pele e/ou do globo ocular.

Não há restrições ou recomendações especiais com relação ao uso do medicamento por pacientes idosos.

**Categoria de risco na gravidez: B - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se estiver amamentando.**

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

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A administração simultânea de drogas que prejudicam a função hepática pode levar ao aumento de possíveis reações hepáticas.

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

**VARICOSS**<sup>®</sup> deve ser conservado em sua embalagem original à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz.

**VARICOSS**<sup>®</sup> possui prazo de validade de 24 meses a partir da data da sua fabricação desde que observados os cuidados de conservação.

**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.**

**VARICOSS**<sup>®</sup> é um comprimido circular com revestimento de coloração amarela.

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

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

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

Posologia média recomendada: 1 comprimido revestido, 3 vezes ao dia. Qualquer mudança nessa posologia ficará a critério médico.

Estudos clÍnicos recentes têm demonstrado a eficácia do produto com doses diárias que variam entre um a seis comprimido revestidos (2 comprimido revestidos, 3 vezes ao dia).

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

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

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

#### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

A frequência dos efeitos indesejáveis baseia-se na seguinte classificação:

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)

Relataram-se as seguintes reações adversas:

- Reação comum: aumento das enzimas hepáticas (transaminases, gama GT), especialmente no início do tratamento, que melhora com a descontinuação da terapia.
- Reações muito raras: queixas gastrointestinais (diarreia, vômito, dores abdominais, dor de estômago e náuseas); hepatite com ou sem icterícia, reversível com a descontinuação da terapia.

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



#### **10. SUPERDOSE**

Na eventualidade da ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

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

#### **III - DIZERES LEGAIS**

Reg. MS.: 1.1560.0158

Farm. Resp.: Dra. Michele Caldeira Landim - CRF/GO: 5122

#### **Fabricado por:**

CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.

Av. das Indústrias, 3651 – Bicas

CEP: 33040-130 – Santa Luzia / MG

CNPJ: 17.562.075/0003-20 – Indústria Brasileira

#### **Registrado por:**

CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.

Rod. BR 153 Km 5,5 – Jardim Guanabara

CEP: 74675-090 – Goiânia / GO

CNPJ: 17.562.075/0001-69 – Indústria Brasileira



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO.**

**CAC: 0800 707 1212**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/09/2019.**



### 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. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/11/2013	0943519/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Adequação da bula conforme RDC 60/2012.	VPS	Drágea
13/10/2016	2382878/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	- Inclusão de bula institucional para a apresentação com 60 drágeas; - Correções textuais e ortográficas.	VPS	Drágea
04/10/2017	2075253/17-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Foram realizadas adequações conforme cumprimento de exigência para Renovação de Registro nº 0753552/15-0 nos seguintes itens: -Indicações; -Inclusão do item: Resultados de Eficácia; -Características farmacológicas; -Contraindicações; -Advertências e Precauções; -Reações Adversas.	VPS	Drágea
09/03/2020	0713418/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	11358731/84	Alteração Maior de Excipiente	30/09/2019	Adequação do item Composição: - Exclusão dos excipientes: ácido esteárico, polimetacrilato, sacarose, talco, álcool isopropílico, carbonato de cálcio, cera de carnaúba, corante amarelo tartrazina solúvel, goma arábica e metilparabeno. - Inclusão dos excipientes: amido de milho, hipromelose, povidona, corante amarelo nº10, álcool etílico e álcool polivinílico + macrogol + talco. - Atualização das indicações no item 1 (Indicações). - Atualização do item 2 (Resultados de Eficácia) - Exclusão da frase de alerta para diabéticos e aos pacientes alérgicos ao corante amarelo de tartrazina, nos itens 4 (Contraindicações) e 5 (Advertências e Precauções).	VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada

							-Alteração da forma farmacêutica de “drágea” para “comprimido revestido de liberação prolongada” no texto de bula. - Atualização do item 9 (Reações Adversas).		
—	—	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	- Reações Adversas (adequação à RDC 406/2020)	VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada