



**GINGILONE<sup>®</sup>**  
**(acetato de hidrocortisona + sulfato  
de neomicina + ácido ascórbico +  
troxerrutina + benzocaína)**

**Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.**

**Pomada**

**5mg/g + 5mg/g + 0,50mg/g + 20mg/g + 2mg/g**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

**Gingilone<sup>®</sup>**

**acetato de hidrocortisona + sulfato de neomicina + ácido ascórbico + troxerrutina + benzocaína**

### APRESENTAÇÃO

Pomada.

Embalagem contendo 1 bisnaga com 10g.

### VIA DE ADMINISTRAÇÃO: BUCAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada grama da pomada contém:

acetato de hidrocortisona (equivalente a 4,48mg de hidrocortisona) .....	5mg
sulfato de neomicina (equivalente a 3,5mg de neomicina) .....	5mg
troxerrutina .....	20mg
ácido ascórbico .....	0,50mg
benzocaína .....	2mg
excipientes q.s.p. ....	1g

(mentol, essência de hortelã, essência de anis, edetato dissódico, metabissulfito de sódio, sacarina sódica, glicerol, macrogol 400, macrogol 4000, clorobutanol hidratado, sorbitol, povidona, álcool etílico e água).

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

### 1. INDICAÇÕES

Gingilone<sup>®</sup> é indicado na fase aguda das infecções bucais por microrganismos sensíveis à neomicina; estomatites, aftas, lesões da mucosa bucal, lingual, gengival e hemorragia gengival.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### acetato de hidrocortisona

A hidrocortisona, principal glicocorticoide secretado pelo córtex adrenal, é administrada na forma de álcool livre ou na forma esterificada, oralmente, parenteralmente, por injeção local ou aplicada dermatologicamente, no controle de várias doenças, onde os corticosteroides são indicados. A hidrocortisona tem sido mais utilizada do que a cortisona, pois é farmacologicamente ativa, sendo que a cortisona deve ser convertida no fígado para hidrocortisona.<sup>1</sup>

Logo após a síntese da hidrocortisona em 1951, os esteroides tópicos foram reconhecidos como agentes eficazes no tratamento das doenças de pele. Novos glicocorticoides halogenados com potência muito maior foram sintetizados em meados da década de 1950. Com o desenvolvimento de veículos adequados, esses agentes se tornaram rapidamente o alicerce do tratamento de muitas doenças cutâneas inflamatórias. Tais doenças respondem à administração tópica ou intralesional de glicocorticoides. A absorção varia entre as diferentes regiões da superfície corporal; o esteroide a ser utilizado é escolhido com base em sua potência, no local do acometimento e na gravidade da doença cutânea. Em geral, a hidrocortisona ou um equivalente, é o esteroide mais potente utilizado na face ou áreas de oclusão, como axila ou virilha.<sup>2</sup>

Para promover a cicatrização da úlcera aftosa, os glicocorticoides, tanto topicamente como oralmente, são o suporte principal de terapia.<sup>3</sup>

Para aplicação tópica, no tratamento de várias doenças da pele, o acetato de hidrocortisona, é geralmente aplicado na forma de cremes, pomadas ou loções. As concentrações geralmente variam de 0,1 a 2,5%.<sup>1</sup>

Quando aplicada topicamente, particularmente em grandes áreas, quando a pele está fissurada, o corticosteroide pode ser absorvido em quantidades suficientes para causar efeitos sistêmicos.<sup>1</sup>

A hidrocortisona administrada topicamente apresenta menos reações adversas na pele e é menos responsável por causar supressão adrenal do que a maioria dos corticosteroides tópicos mais potentes.<sup>1</sup>

Quando a região afetada é passível de ser tratada por aplicações tópicas, pode ser preferível administrar os corticosteroides dermatologicamente. Beneficia-se da vantagem de se obter concentrações locais de esteroides relativamente elevadas que produzem efeitos locais e reduzem os efeitos sistêmicos indesejáveis. Entretanto, se os esteroides forem aplicados dermatologicamente durante longos períodos, a absorção através da pele ou mucosas pode provocar efeitos sistêmicos. A administração de quantidades excessivas de hidrocortisona está associada ao adelgaçamento do tecido subcutâneo e formação de rupturas das fibras elásticas. Assim, deve-se prescrever a menor dose eficaz pelo menor tempo possível.<sup>4</sup>

Em um estudo realizado por Canpolat et al, foi comparado a eficácia de hidrocortisona creme, combinada com mupirocina ou hidrocortisona isolada na forma de pomada emoliente, para o tratamento de dermatite atópica leve ou moderada em bebês de 6 meses a 2 anos de idade. Um total de 83 pacientes com dermatite atópica leve ou moderada foram distribuídos aleatoriamente para receber hidrocortisona, hidrocortisona + mupirocina ou pomada emoliente duas vezes por dia em uma semana e seguidos por 8 semanas em um estudo cego. No final do estudo, 65% (17 de 26) dos pacientes foram tratados com sucesso com pomada de hidrocortisona baseado nos escores SCORAD (ferramenta clínica utilizada para avaliar a extensão e severidade do eczema) e EASI (índice de área de eczema e severidade). Monoterapia com pomada de hidrocortisona é o principal tratamento em bebês com dermatite atópica leve ou moderada.<sup>5</sup>

De acordo com o painel “Recomendações com relação à eficácia e segurança da Hidrocortisona – 44 FR 69768 a 69813 - 69824” publicado pelo FDA em 04 de Dezembro de 1979, o acetato de hidrocortisona é seguro e eficaz para uso como antipruriginoso sem prescrição médica. Esse documento confirmou que 0,5, 1 e 2% de hidrocortisona, em diferentes tipos de veículos, é reconhecido como seguro e eficaz.<sup>6</sup>

Quijano D e Rodríguez M. realizaram um estudo onde avaliaram a eficácia de corticosteroides dermatológicos quando comparados com placebo, na diminuição da evolução clínica e recorrência da estomatite aftosa. O critério de inclusão e os bancos de dados de revisão literária foram definidos utilizando-se a MEDLINE, Lilacs, SciELO e EMBASE. A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando-se a escala Jadad. Os dados foram resumidos por dois avaliadores independentes e uma análise dos resultados foi coletada. Os estudos mostraram que, em média, o tempo para cura das úlceras foi menor ao utilizar corticosteroides dermatológicos quando comparado com placebo. Ao avaliar a dor, os resultados foram a favor do tratamento ativo.<sup>7</sup>

### **neomicina**

A neomicina é um antibiótico aminoglicosídeo que é ativo contra muitas cepas de bactérias Gram negativas, apesar de não ser ativo contra *Pseudomonas* spp., e é também ativo contra muitas cepas de *Staphylococcus aureus*. Não é utilizado parenteralmente ou sistemicamente devido à sua toxicidade, mas é aplicado dermatologicamente na forma de sulfato ou undecanoato no tratamento de infecções do ouvido, olhos e pele.<sup>1</sup>

O sulfato de neomicina está disponível para administração tópica. Hoje, a neomicina está disponível em muitos produtos nas formas farmacêuticas de cremes, pomadas e diversas outras, tanto isolada quanto em combinação com polimixina, bacitracina, outros antibióticos e uma variedade de corticosteroides. O sulfato de neomicina não deve ser utilizado topicamente em doses acima de 1g diário. O uso local prolongado deve ser evitado, pois pode levar a uma sensibilidade da pele e possível sensibilidade cruzada a outros aminoglicosídeos. Os antibióticos tópicos oferecem uma alternativa aos agentes orais e parenterais em certas condições e apresentam certas vantagens como, por exemplo, facilidade de uso, poucas reações adversas, concentrações mais altas do fármaco na área afetada, risco mais baixo de desenvolvimento de resistência bacteriana e economia. Os objetivos da terapia antimicrobiana tópica são os de controlar a colonização bacteriana, prevenindo assim o desenvolvimento de infecções invasivas, profilaxia e tratamento de infecções por ferimento, piodermites, infecções secundárias à queimadura, acne e erradicação de *Staphylococcus aureus* nasal. Os antibióticos tópicos de escolha incluem entre eles a neomicina.<sup>8</sup>

De acordo com Palmieri TL, mais de 440.000 crianças/ano recebem atendimento médico para ferimentos de queimadura nos Estados Unidos. Infecções por ferimento de queimadura são as principais fontes de morbidade e mortalidade nesses pacientes. Ferimentos infectados demoram mais para desaparecerem e acabam também levando às infecções sistêmicas. Tratamento apropriado minimiza a extensão da lesão por queimadura, enquanto que o tratamento inapropriado pode aumentar o tamanho e/ou aprofundar a lesão. Os agentes antibióticos tópicos, tal como a neomicina, têm demonstrado ser efetivos na diminuição das infecções relacionadas às feridas e a morbidade nas feridas por queimaduras quando utilizados adequadamente.<sup>9</sup>

Os antibióticos locais demonstraram bom desempenho na eliminação de infecções bacterianas secundárias das úlceras aftosas recorrentes, redução da sintomatologia, aceleração da cicatrização e uma resposta muito significativa na diminuição da quantidade de recidivas.<sup>10</sup>

### **troxerrutina**

Os bioflavonoides, alguns flavonoides relacionados, como por exemplo, hesperidina e rutina, e seus derivados são conhecidos por aumentar a função capilar reduzindo o extravasamento sanguíneo anormal. Eles são geralmente administrados para aliviar o dano capilar e insuficiência venosa e o consequente edema local.<sup>1</sup>

Nas últimas décadas diversos tratamentos farmacológicos têm sido utilizados no tratamento da insuficiência venosa crônica, dentre eles destacamos a terapia com troxerrutina, medicamento que apresenta uma ação venotônica e é amplamente usado na Europa desde 1971. Seu uso está associado principalmente com a melhora do tônus venoso e a permeabilidade capilar.<sup>11</sup>

Celik et al, estudou os efeitos do tratamento local com troxerrutina e heparinoide em um modelo de necrose em enxerto. Foram utilizados três grupos de 10 ratos albinos Wistar. O grupo controle foi tratado diariamente com solução salina, o grupo secundário foi tratado com heparinoide tópico e o terceiro grupo com troxerrutina tópica. A quantidade de necrose foi medida em todos os grupos no final do 17º dia.

Foram realizados cortes nos tecidos para análise histológica e para avaliação da expressão do fator de crescimento endotelial. A avaliação dos níveis plasmáticos de óxido nítrico foi também realizada em cada animal por punção cardíaca. Os braços de tratamento exibiram significativa redução nas áreas de necrose no enxerto, comparadas com o grupo controle ( $p < 0.001$ ), mas foi similar entre os grupos de tratamento ( $p = 0.60$ ). O nível médio de densidade de colágeno, organização de colágeno, granulação de tecido e demarcação foram similares em todos os ratos. Os resultados sugerem que a troxerrutina e o heparinoide efetivamente reduziram a necrose no enxerto e aumentaram a sobrevida do enxerto. Os efeitos observados devem estar relacionados aos seus efeitos antioxidantes, anti-dermatogênico e atividades na permeabilidade capilar e transudação. Em diversos estudos clínicos em amplas áreas da Medicina, a eficácia e a boa tolerabilidade da troxerrutina foi estabelecida.<sup>12</sup>

Em um estudo clínico duplo cego e comparado com placebo, os pesquisadores buscaram avaliar as mudanças promovidas por um tratamento com troxerrutina nas anormalidades reológicas em 60 mulheres com insuficiência venosa dos membros inferiores e varicosidade vulvar. Como resultado, após um mês de tratamento, os investigadores observaram que o tratamento com troxerrutina está associado com uma

melhora significativa dos parâmetros clínicos e reológicos relacionados à insuficiência venosa. Por fim, os pesquisadores relatam que estes resultados continuaram após quatro meses de tratamento.<sup>13</sup>

### **benzocaína**

Benzocaína é um anestésico de superfície do tipo éster com baixa toxicidade sistêmica. É usada, frequentemente, em combinação com outros medicamentos como analgésicos, antissépticos, agentes antibacterianos e antifúngicos e antipruriginosos, para o alívio temporário da dor, associado com condições dentais, faringite, hemorroidas, prurido anal, e dor no ouvido. Tem sido usada para alívio da dor em pequenos cortes, raspagens, queimaduras e queimaduras de sol, dores musculares, tensões e torcicolos.<sup>16</sup>

Benzocaína é utilizada em cremes, pomadas, loções, soluções, sprays, géis, e supositórios em concentrações de até 20% para anestesia tópica.<sup>1</sup>

Pode ser aplicada diretamente nos ferimentos e superfícies ulceradas, onde permanece localizada durante longos períodos e exerce uma ação anestésica prolongada. Quimicamente, é um éster do ácido paraminobenzóico sem o grupo amino terminal encontrado nos anestésicos locais. A benzocaína é estruturalmente semelhante à procaína, com a diferença de não ter o grupo dietilamino terminal. É incorporada num grande número de preparações tópicas. Relatou-se que a benzocaína causa metahemoglobinemia; conseqüentemente, as recomendações da posologia devem ser seguidas cuidadosamente.<sup>2</sup>

Alguns anestésicos locais podem ser utilizados topicamente na cavidade bucal para produzir anestesia superficial. Esses tipos de anestésicos preparam a mucosa aliviando o efeito doloroso de uma punção; também se empregam para controlar o reflexo nauseante na tomada de impressões, na realização de radiografias na parte posterior em pacientes com reflexo nauseante excessivo; aliviar temporariamente a dor das aftas, ulcerações, decúbitos por próteses, gengivites, como anestesia intrapulpar, alívio passageiro da dor de dente, extração de resto de raízes dentais, de dentes temporários muito reabsorvidos, em casos de hiperestésias dentais, etc. Os métodos de aplicação mais comuns são: aplicação tópica de pomadas, nebulizadores ou pistolas ejetoras e refrigeração.<sup>14</sup>

A anestesia local produz uma sensação de perda sensorial reversível em uma parte do organismo e bloqueia reversivelmente a condução de impulso nervoso ao longo das fibras nervosas e outras membranas excitáveis. Todos os anestésicos locais são medicamentos estabilizadores de membrana; eles diminuem reversivelmente a porção de depolarização e repolarização de membranas excitáveis. Os principais agentes anestésicos locais para anestesia da pele são a benzocaína, prilocaína e lidocaína, que são comercializados na forma de pomadas e cremes ou como bioadesivos, com diferentes composições para adultos e crianças. Anestésicos dermatológicos diminuem a ansiedade, a dor e o desconforto durante procedimentos cutâneos e fornecem analgesia efetiva com rápida eficácia, duração prolongada e mínimas reações adversas.<sup>15</sup>

### **ácido ascórbico**

Há muito tempo o papel do ácido ascórbico (AA) tem sido reconhecido no metabolismo do tecido conjuntivo, sobretudo a partir do século 16, quando o escorbuto começou a ser prevenido com sumo de frutas cítricas. As primeiras publicações referentes ao uso tópico da vitamina C, inicialmente em cobaias, datam da década de 1960. Entretanto, só mais recentemente tem-se dado valor a essa via de aplicação.<sup>16</sup>

A vitamina C (ácido ascórbico) é uma vitamina hidrossolúvel e termolábil. Os seres humanos e outros primatas, bem como a cobaia, são os únicos mamíferos incapazes de sintetizar o AA. Neles, a deficiência, geneticamente determinada, da gulonolactona oxidase impede a síntese do ácido L-ascórbico a partir da glicose. É essencial para a formação das fibras colágenas existentes em praticamente todos os tecidos do organismo humano (derme, cartilagem e ossos).<sup>16</sup>

O ácido L-ascórbico é vital para o funcionamento das células, e isso é particularmente evidente no tecido conjuntivo, durante a formação do colágeno. Na pele, colágenos tipos I e III contribuem com 85 a 90% e 8 a 11% do colágeno total sintetizado, respectivamente. O AA é cofator para duas enzimas essenciais na biossíntese do colágeno. A lisil e a prolil hidroxilases catalisam a hidroxilação dos resíduos prolil e lisil nos polipeptídeos colágenos, e essas modificações pós-translacionais permitem a formação e estabilização do colágeno de tripla hélice, e sua subsequente secreção no espaço extracelular como pró-colágeno. O pró-colágeno é então transformado em tropo-colágeno, e finalmente fibras colágenas são formadas por um rearranjo espacial espontâneo das moléculas tropo-colágenas. Conseqüentemente, a hidroxilação é uma fase crítica na biossíntese de colágeno, uma vez que regula a formação da tripla hélice, da excreção do pró-colágeno e das ligações cruzadas do tropo-colágeno. A lisil e a prolil hidroxilase são enzimas férricas. A vitamina C, como cofator, previne a oxidação do ferro e, portanto, protege as enzimas contra a

auto inativação. Dessa forma, promove a síntese de uma trama colágena madura e normal por meio da perfeita manutenção da atividade das enzimas lisil e propil hidroxilases. Além de atuar como importante cofator para as enzimas já citadas tem sido demonstrado que a vitamina C regula também a síntese de colágeno tipo I e III, pelos fibroblastos dérmicos humanos. Trabalho recente demonstrou que, embora a capacidade proliferativa e a síntese de colágeno sejam idade-dependentes, o ácido ascórbico é capaz de estimular a proliferação celular, bem como a síntese de colágeno pelos fibroblastos dérmicos, independente da idade do paciente. O AA foi capaz de corrigir a capacidade proliferativa reduzida dos fibroblastos dérmicos de indivíduos idosos (78-93 anos), assim como aumentar a síntese de colágeno em quantidades similares aos de células de recém-natos (três a oito dias de vida). Esses resultados sugerem que os níveis basais reduzidos da síntese de colágeno em "células velhas" não são devidos a níveis reduzidos de RNA-m dos colágenos I e III, mas sim a eventos reguladores pós-translacionais. Sendo assim, uma vez que o AA é capaz de superar a proliferação diminuída dos fibroblastos dérmicos na pele envelhecida e, ao mesmo tempo, induzir a síntese de colágeno tipos I e III, ele deve se mostrar vantajoso e benéfico no processo de cicatrização.<sup>16</sup>

Em adição a seus efeitos antioxidantes, o AA é importante na cicatrização das feridas, essencial na síntese de colágeno, atuando como cofator para as enzimas lisil e propil hidroxilases, e estimulando a transcrição dos genes do colágeno. Tem sido utilizado também como clareador cutâneo, inibindo a tirosinase. Provê suplemento seguro e efetivo de armazenamento nos tecidos, melhorando a foto proteção e aumentando as defesas antioxidantes.<sup>16</sup>

#### Referências bibliográficas:

1. Martindale W. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 31nd ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996.
2. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 10 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2003.
3. Melamed F. Aphthous stomatitis. Proceedings of UCLA HealthCare. Spring 2001;5:45-47. Disponível em: <http://www.med.ucla.edu/modules/wfsection/article.php?articleid=207>.
4. Berkow R, Fletcher AJ (edit). Manual Merck de medicina. 15 ed. São Paulo: Roca, 1989. p. 2772-4.
5. Canpolat F, Erkoço\_lu M, Tezer H, et al. Hydrocortisone acetate alone or combined with mupirocin for atopic dermatitis in infants under two years of age - a randomized double blind pilot trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16(14):1989-93.
6. Recommendations regarding the safety and effectiveness of hydrocortisone. Advisory Review Panel on OTC Topical Analgesic, Antirheumatic, Otic, Burn and Sunburn Prevention and Treatment Drug Products – 44 FR 69768 at 69813 – 69824, December 4, 1979.
7. Quijano D, Rodríguez M. Topical corticosteroids in recurrent aphthous stomatitis: systematic review. Acta Otorrinolaringol Esp. 2008;59(6):298-307.
8. Cesur S. Topical antibiotics and clinical use. Mikrobiyol Bul. 2002;36(3-4):353-61.
9. Palmieri TL, Greenhalgh DG. Topical treatment of pediatric patients with burns: a practical guide. M J Clin Dermatol. 2002;3(8):529-34.
10. Coelho K, Araujo CS. Tratamento de úlceras aftosas recorrentes: uma revisão bibliográfica. Publ UEPG Ci. Biol. Saúde 2005;11(3/4):39-45.
11. Bruppacher R, Rieckemann B, Naser-hijazi B, et al. Evaluation of the safety of a coumarin-troxeutin combination. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1998;7 Suppl 1:S37-40.
12. Celik A, Ersoy OF, Ozkan N, et al. Comparison of the effects of troxeutin and heparinoid on flap necrosis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010;63(5):875-83.
13. Marhic C. Clinical and rheological efficacy of troxeutin in obstetric gynecology. Rev Fr Gynecol Obstet. 1991;86(2 Pt 2):209-12.
14. Pipa-Vallejo A, García-Pola-Vallejo MJ. Local anesthetics in dentistry. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2004;9(5):440-3.
15. Cantisani C, Macaluso L, Frascani F, et al. New Patents on Topical Anesthetics. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2014.
16. Manela-Azulay M, Lacerda CAM, Perez MA, et al. Vitamina C. An Bras Dermatol. 2003;78(3):265-274.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O acetato de hidrocortisona é um esteroide adrenocortical que inibe a resposta inflamatória induzida por agentes de natureza mecânica, química ou imunológica.

O sulfato de neomicina é um antibiótico bactericida eficaz contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos.

A troxerrutina é um derivado sintético da rutina que reduz a fragilidade e a permeabilidade capilar.

O ácido ascórbico é essencial na síntese e manutenção da integridade do colágeno, para o processo de cicatrização e para a síntese de outros constituintes orgânicos de diversos tecidos, o endotélio capilar, entre outros.

A benzocaína possui suave ação anestésica tópica, para alívio do desconforto local.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Gingilone<sup>®</sup> é contraindicado nos pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Lesões tuberculosas, micóticas ou virais (herpes simples, vaccínia, varicela) da mucosa oral.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Pacientes idosos:** considerando-se que efeitos colaterais ocorrem em maior proporção em pessoas idosas, deve-se dar atenção especial à segurança ao se administrar qualquer medicamento a esses pacientes.

A segurança do uso de corticosteroides dermatológicos durante a gravidez ainda não foi estabelecida de modo definitivo. O uso prolongado de antibióticos pode favorecer o aparecimento de infecções secundárias por bactérias não sensíveis ou fungos. Atenção para o modo de usar o produto.

#### **Gravidez:**

**Categoria de risco C: Os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.**

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

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não são conhecidas interações com outros medicamentos.

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

Evitar local quente (temperatura entre 30 e 40°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses

**Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Gingilone<sup>®</sup> apresenta-se como pomada homogênea, amarelo-limão e mentolada.

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

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

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

Friccione uma pequena quantidade de pomada no local afetado, 3 a 6 vezes por dia, ou a critério médico ou odontológico. Utilizar o medicamento até o alívio dos sintomas. Caso não haja melhora da sintomatologia em aproximadamente 1 semana de tratamento, procurar orientação médica.

#### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

O uso prolongado de corticosteroides, mesmo que por via dermatológica, sob certas circunstâncias pode originar os efeitos sistêmicos desses, podendo ocorrer desequilíbrio eletrolítico, com retenção de sódio e líquidos, edema e hipertensão arterial, além de aumento da excreção de potássio, hipercalcemia e alcalose.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao sistema de Notificação em Vigilância Sanitária NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm) ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Ainda não foram descritos casos de superdose.

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

**III – DIZERES LEGAIS:**

Registro M.S. nº 1.7817.0772

Farm. Responsável: Luciana Lopes da Costa - CRF-GO nº 2.757

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



**Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.**

Avenida Ceci, nº 282, Módulo I - Tamboré - Barueri - SP - CEP 06460-120

C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

**Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020





**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
02/07/2013	0531650/13-2	10457 - SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/07/2013	0531650/13-2	10457 - SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/07/2013	Versão Inicial	VP/VPS	Pomada
07/07/2014	0537741/14-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2014	0537741/14-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2014	-Adequação dos itens: IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO; INFORMAÇÕES AO PACIENTE; INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE; -DIZERES LEGAIS.	VP/VPS	Pomada
18/03/2015	0240517/15-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2015	0240517/15-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2015	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? -DIZERES LEGAIS.	VP	Pomada
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR -DIZERES LEGAIS.	VPS	
29/03/2017	05028361/71	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2017	05028361/71	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2017	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Pomada
08/05/2018		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2018		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2018	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (item Composição) III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pomada