

dexametasona + sulfato de neomicina +  
sulfato de polimixina B

Geolab Indústria Farmacêutica S/A  
Suspensão oftálmica  
1mg/mL + 5mg/mL + 6.000UI/mL

## MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

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

### **dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B** **Medicamento genérico, Lei nº 9.787 de 1999**

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Suspensão oftálmica de 1mg/mL + 5mg/mL + 6.000 UI/mL: Embalagem contendo 1 frasco goteador com 5mL.

#### USO OFTÁLMICO

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

#### COMPOSIÇÃO

Cada mL (22 gotas) da suspensão oftálmica contém:

dexametasona.....	1mg
sulfato de neomicina.....	5mg*
sulfato de polimixina B.....	6.000UI

\*equivalente a 3,5mg de neomicina base

Excipientes: polissorbato 20, cloreto de benzalcônio, hipromelose, cloreto de sódio. ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

#### 1. INDICAÇÕES

A **dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B** é indicado nas condições inflamatórias oculares que respondam aos esteroides e onde exista infecção

bacteriana ocular ou risco de infecção. Os esteroides oculares são indicados nas condições inflamatórias das pálpebras e conjuntiva bulbar, córnea e segmento anterior do globo, onde se aceita o risco inerente ao uso de esteroides em certas conjuntivites infectadas para se obter diminuição do edema e inflamação. Também são indicados na uveíte anterior crônica e traumas corneanos causados por queimaduras químicas, por radiação ou térmicas, e também em casos de penetração de corpo estranho. O uso da combinação com anti-infeccioso é indicado onde o risco de infecção é grande ou quando se suspeita que um número de bactérias potencialmente perigoso esteja presente no olho. A **dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B** é ativo contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella/Enterobacter sp*, *Neisseria sp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Este produto não dá cobertura adequada contra *Serratia marcescens* e *Streptococci*, inclusive *Streptococcus pneumoniae*.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo cego, randomizado e comparativo realizado por Notivol e Bertin foram avaliados 271 pacientes submetidos à cirurgia de catarata. Estes pacientes foram divididos em 3 grupos que receberam de forma aleatória colírio de tobramicina/dexametasona ou neomicina-polimixina B e dexametasona ou sulfato de neomicina. O principal critério de eficácia foi a ocorrência de inflamação intraocular através da contagem de células no humor aquoso e flare. Todos os pacientes foram examinados nos dias 3, 8, 14 e 21 do pós-operatório. Os autores concluíram que não houve diferença significativa na eficácia e tolerabilidade das formulações avaliadas.<sup>1</sup>

## Referências bibliográficas

1. Novitol R et al. Comparison of topical tobramycin-dexamethasone with dexamethasone-neomycin-polymyxin and neomycin-polymyxin-gramicidin for control of inflammation after cataract surgery: results of a multicenter, prospective, three-arm, randomized, double-masked, controlled, parallel-group study. *Clinical Therapeutics*. 2004 Aug;26(8):1274-85.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapêutico:** Dexametasona e anti-infecciosos. Código ATC: S01CA01.

### Mecanismo de ação

**dexametasona** - O mecanismo exato de ação anti-inflamatória da dexametasona é desconhecido. A dexametasona inibe múltiplas citocinas inflamatórias e produz múltiplos efeitos glicocorticoides e mineralocorticoides. A dexametasona é um dos corticosteroides mais potentes com um poder anti-inflamatório relativo maior do que a prednisolona ou hidrocortisona.

**neomicina** - Antibiótico aminoglicosídeo que exerce principalmente seu efeito nas células bacterianas ao inibir a montagem e a síntese de polipeptídeos no ribossomo.

**polimixina B** - É um lipopeptídeo cíclico que penetra na parede celular de bacilos Gram-negativos para desestabilizar a membrana citoplasmática. Geralmente é menos ativo contra bactérias Gram-positivas.

### Mecanismo de resistência

A resistência das bactérias à polimixina B é de origem cromossômica e incomum. Uma modificação dos fosfolipídios da membrana citoplasmática parece desempenhar o papel.

A resistência à neomicina ocorre por vários mecanismos diferentes, incluindo (1) alterações da subunidade ribossômica dentro da célula bacteriana; (2) interferência com o transporte de neomicina para dentro da célula e (3) inativação por uma série de enzimas adenilantes, fosforilantes e acetilantes. A informação genética para a produção de enzimas inativadoras pode ser transportada no cromossomo bacteriano ou em plasmídeos.

### Propriedades Farmacocinéticas

#### Absorção

**dexametasona** - Após a instilação tópica no saco conjuntival, os corticosteroides, tais como a dexametasona, são absorvidos no humor aquoso e pode ocorrer absorção sistêmica. No entanto, como a dosagem de corticosteroide oftálmico tópico é menor do que quando os medicamentos são administrados sistemicamente, geralmente não há evidência clínica de absorção sistêmica. A biodisponibilidade oral da dexametasona variou de 70-80% em indivíduos e pacientes normais.

**neomicina** - Estudos em coelhos sugerem que a neomicina é absorvida lentamente no humor aquoso após a administração tópica. A absorção aumenta se a córnea estiver desgastada. A absorção oral de neomicina foi baixa, com média de 2,5%.

**polimixina B** - Sugere-se que a polimixina B não seja absorvida pelo saco conjuntival. A polimixina B administrada sistemicamente não se distribui no humor aquoso do olho, mesmo na presença de inflamação. A absorção sistêmica foi indetectável após a administração ocular. A polimixina B não é absorvida por via oral e normalmente é administrada por via tópica ou intravenosa.

#### Distribuição

**dexametasona** - O volume de distribuição no estado de equilíbrio após a administração intravenosa de dexametasona foi de 0,58 L/kg. In vitro, nenhuma alteração na ligação às proteínas plasmáticas humanas foi observada com concentrações de dexametasona de 0,04 a 4 g/mL, com uma ligação média às proteínas plasmáticas de 77,4%.

**neomicina** - O volume de distribuição da neomicina é de 0,25 L/kg com baixa ligação às proteínas plasmáticas de 20%.

**polimixina B** - A polimixina B tem um pequeno volume de distribuição (0,07 - 0,2 L/kg) em pacientes gravemente enfermos. A polimixina B liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas em indivíduos normais (56%); no entanto, esse percentual aumenta em até 90% em pacientes gravemente doentes; onde a proteína plasmática à qual a polimixina B se liga, a 1-glicoproteína, pode aumentar até 5 vezes no soro sanguíneo devido ao estresse.

#### **Biotransformação**

**dexametasona** - Após dose oral, 60% da dose é recuperada como 6 -hidroxidexametasona e 5-10% recuperada como um metabólito adicional, 6 -hidroxi-20-diidrodexametasona.

neomicina - Ocorre metabolismo insignificante com a neomicina.

**polimixina B** - Desconhecido.

#### **Eliminação**

**dexametasona** - Após administração intravenosa, a depuração sistêmica foi de 0,125 L/h/kg. A meia-vida foi relatada como de 3-4 horas, mas descobriu-se que era um pouco mais longa nos homens. Esta diferença observada não foi atribuída a alterações na depuração sistêmica, mas a diferenças no volume de distribuição e peso corporal. Após administração IV em bolus, 2,6% do fármaco original foi recuperado inalterado na urina.

neomicina - A neomicina absorvida sistemicamente é excretada principalmente na forma inalterada nas fezes (97%) e na urina (1%).

**polimixina B** - A depuração total da polimixina B é 0,27-0,81 mL/min/kg em pacientes gravemente enfermos (por exemplo, sepse), com < 1% de uma dose intravenosa recuperada na urina como fármaco inalterado, sugerindo via de eliminação não renal, e produz uma longa meia-vida no plasma. A polimixina B não parece ser substrato ou inibidor dos principais citocromos P450.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

Os dados pré-clínicos não revelaram nenhum perigo especial para os humanos, na exposição oftálmica tópica para dexametasona, neomicina ou polimixina B, com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade. Os efeitos em estudos não clínicos de reprodução e desenvolvimento com dexametasona foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à dosagem oftálmica humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico em ciclos de terapia de curta duração com baixas doses. Existem poucos dados disponíveis sobre a segurança da neomicina e da polimixina B em estudos pré-clínicos de reprodução e desenvolvimento.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente. A **dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B** é contraindicado na ceratite por herpes simples, varíola, varicela, e outras infecções virais da córnea ou conjuntiva. Também é contraindicado em doenças micóticas nas estruturas oculares ou infecções oculares parasitárias não tratadas e em infecções oculares por micobactérias.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

- Pode ocorrer, em alguns pacientes, sensibilidade para administração tópica de aminoglicosídeos, tais como a neomicina. A gravidade das reações de hipersensibilidade pode variar de efeitos locais para reações generalizadas, tais como eritema, prurido, urticária, erupções cutâneas, anafilaxia, reações anafiláticas ou reações bolhosas. Se for desenvolvida hipersensibilidade durante o uso deste medicamento, o tratamento deve ser descontinuado.

- Adicionalmente, o uso tópico de neomicina pode levar a uma sensibilização da pele.
- Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada com outros aminoglicosídeos, e deve-se considerar a possibilidade de que os pacientes que se tornam sensibilizados à neomicina tópica podem também ficar sensíveis a outros aminoglicosídeos tópicos e/ou sistêmicos.
- Reações adversas graves, incluindo neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade ocorreram em pacientes que receberam neomicina sistêmica ou quando aplicada topicamente em feridas abertas ou na pele danificada. Reações nefrotóxicas e neurotóxicas também ocorreram com polimixina B sistêmica. Embora estes efeitos não foram relatados após o uso ocular tópico deste produto, recomenda-se cautela quando usado concomitantemente com aminoglicosídeo sistêmico ou terapia com polimixina B.
- O uso prolongado de corticosteroides oftálmicos pode resultar em hipertensão ocular e/ou glaucoma, com dano no nervo óptico, diminuição da acuidade visual, alterações no campo visual e formação de catarata subcapsular posterior. Em pacientes sob tratamento prolongado com corticosteroide oftálmico, a pressão intraocular deve ser verificada periodicamente e com frequência. Isso é especialmente importante em pacientes pediátricos, uma vez que o risco de hipertensão ocular induzida por corticosteroide pode ser maior em crianças e pode ocorrer mais cedo do que em adultos.
- O risco de pressão intraocular aumentada induzida por corticosteroide e/ou formação de cataratas é aumentada em pacientes predispostos (por exemplo, diabetes).
- Síndrome de Cushing e/ou supressão adrenal associada a absorção sistêmica de dexametasona oftálmica pode ocorrer após a terapia intensiva contínua ou a longo prazo em pacientes predispostos, incluindo crianças e pacientes tratados com inibidores de CYP3A4 (incluindo ritonavir e cobicistate) (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). Nestes casos, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente, e sim progressivamente.
- Os corticosteroides podem reduzir a resistência e ajudar na estabilização de bactérias não suscetíveis, fungos ou infecções virais ou parasitárias e mascarar os sinais clínicos da infecção.
- Deve-se suspeitar de infecção fúngica em pacientes com úlcera de córnea persistente. Se ocorrer infecção fúngica, a terapia com corticosteroides deve ser descontinuada.
- Assim como ocorre com outros anti-infecciosos, o uso prolongado de antibióticos, como a neomicina e a polimixina, pode resultar na proliferação de organismos não susceptíveis, incluindo fungos. Se ocorrer uma superinfecção, suspenda o uso e inicie uma terapêutica alternativa.
- Os corticosteroides oftálmicos tópicos podem retardar a cicatrização de feridas da córnea. Os AINEs tópicos também são conhecidos por retardar ou atrasar a cicatrização. O uso concomitante de AINEs tópicos e esteroides tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).
- Nas doenças que causam afinamento da córnea ou da esclera, são conhecidos casos de perfuração com o uso de corticosteroides tópicos.
- O uso de lentes de contato não é incentivado durante o tratamento de uma inflamação ou infecção ocular.
- A **dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B** contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação ocular e é conhecido por alterar a coloração das lentes de contato gelatinosas. Deve-se evitar o contato com lentes de contato gelatinosas. No caso de o paciente estar autorizado a usar lentes de contato, ele deve ser instruído a retirar as lentes de contato antes da aplicação de **dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B** e esperar por pelo menos 15 minutos antes da reinserção.

#### **Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas**

Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas. Se ocorrer visão turva após a instilação, o paciente deve esperar até que a visão volte ao normal antes de dirigir ou operar máquinas.

## **FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

### **Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o uso de neomicina ou polimixina B afetar a fertilidade masculina ou feminina. Existem dados clínicos limitados para avaliar o efeito da dexametasona sobre a fertilidade masculina ou feminina. A dexametasona se mostrou livre de efeitos adversos sobre a fertilidade em uma espécie de rato com gonadotrofina coriônica primária.

### **Gravidez**

Não há, ou há em quantidade limitada dados sobre o uso de dexametasona, neomicina ou polimixina B em mulheres grávidas. Os antibióticos aminoglicosídeos, como a neomicina, atravessam a placenta após a administração intravenosa em mulheres grávidas. Exposição sistêmica não-clínica e clínica para aminoglicosídeos tem sido demonstrada, induzindo a ototoxicidade e a nefrotoxicidade. Em dose baixa administrada através do uso tópico, a neomicina não deverá causar ototoxicidade ou nefrotoxicidade de exposição no útero. Em um estudo com ratos, onde foram administradas por via oral a neomicina em até 25 mg/kg de peso corporal/dia, não foi observada nenhuma evidência de toxicidade materna, toxicidade fetal ou teratogenicidade.

O uso prolongado ou repetido de corticoide durante a gravidez tem sido associado a um risco aumentado de retardamento do crescimento intrauterino. Os recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipoadrenalismo (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva após a administração sistêmica e ocular de dexametasona (vide “DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS”). Não há dados disponíveis sobre a segurança de polimixina B em fêmeas gestantes.

**A dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B não é recomendado durante a gravidez.**

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez.

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

### **Lactação**

É desconhecido se a dexametasona, neomicina ou polimixina B administradas pela via tópica oftálmica são excretadas no leite humano. Os aminoglicosídeos são excretados no leite humano após administração sistêmica. Não existem dados disponíveis sobre a passagem de dexametasona e polimixina B no leite materno humano. No entanto, é provável que a quantidade de dexametasona, neomicina e polimixina B não seja detectável no leite humano e não seja capaz de produzir efeitos clínicos na criança após o uso materno adequado deste produto tópico.

Um risco para a criança amamentada não pode ser excluído. Deve ser tomada a decisão se seria mais adequado suspender o aleitamento ou suspender/abster-se do tratamento com o medicamento, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

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

**Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.**

### **Populações Especiais**

**População geriátrica:** A posologia é igual à dos adultos.

**Insuficiência hepática e renal:** O medicamento não foi estudado nestas populações. No entanto, devido à baixa absorção sistêmica das substâncias ativas após a administração tópica deste produto, não é necessário ajuste da dose.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de esteroides tópicos e AINEs tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização da córnea. Os inibidores de CYP3A4, incluindo ritonavir e cobicistate, podem aumentar a exposição sistêmica, resultando em maior risco de supressão adrenal/síndrome de Cushing (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). A combinação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos colaterais sistêmicos de corticosteroides, caso em que os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos sistêmicos de corticosteroides..

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A **dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B** deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Após aberto, válido por 28 dias.

**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:**

A **dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B** apresenta-se como uma suspensão homogênea de coloração branca. Isenta de partículas estranhas.

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

AGITAR BEM ANTES DE USAR. EXCLUSIVAMENTE PARA USO OFTÁLMICO.

No caso de terapia concomitante com outros medicamentos oftálmicos tópicos, deve ser concedido um intervalo de 5 minutos entre aplicações sucessivas. As pomadas para os olhos devem ser administradas por último.

Mantenha o frasco bem fechado após o uso.

A fim de evitar a contaminação da ponta do frasco e da suspensão, deve-se ter cuidado para garantir que a ponta do frasco não toque nas pálpebras, nos arredores do olho ou em qualquer outra superfície.

É recomendada oclusão nasolacrimal ou fechar suavemente a pálpebra após a administração. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados por via oftálmica e resultar numa diminuição das reações adversas sistêmicas.

O uso do frasco do medicamento por mais de uma pessoa pode espalhar a infecção.

### Posologia

Instilar 1 ou 2 gotas topicamente no saco conjuntival. Em casos graves, as gotas podem ser administradas de hora em hora, diminuindo-se gradativamente a dosagem até a interrupção quando se notar melhora da inflamação. Em casos leves, as gotas podem ser utilizadas de 4 a 6 vezes por dia.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram relatadas durante estudos clínicos com **dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B** e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq$

1/100 a < 1/10), incomum ( $\geq 1/1.000$  a < 1/100), rara ( $\geq 1/10.000$  a < 1/1.000) e muito rara (< 1/10.000). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

<b>Classificação por sistema de órgão</b>	<b>Reação Adversa</b>
Distúrbios oculares	Incomum: Ceratite, aumento da pressão intraocular, prurido ocular, desconforto ocular e olhos irritados

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização. Como essas reações são reportadas de modo voluntário em uma população de tamanho desconhecido, as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis. Incluem o seguinte:

<b>Classificação por sistema de órgão</b>	<b>Reação Adversa</b>
Distúrbios do Sistema Imune	Hipersensibilidade
Distúrbios do Sistema Nervoso	Dor de cabeça
Distúrbios oculares	Ceratite ulcerativa, visão borrada, fotofobia, midríase, ptose palpebral, dor nos olhos, inchaço do olho, sensação de corpo estranho nos olhos, hiperemia ocular, aumento do lacrimejamento
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Síndrome de Stevens-Johnson

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

## 10. SUPERDOSE

Devido às características desta preparação, não são esperados efeitos tóxicos adicionais com uma superdose oftálmica aguda deste produto, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de um frasco.

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

## DIZERES LEGAIS

**Registro 1.5423.0191**

**Registrado por:**

**Geolab Indústria Farmacêutica S/A**

VP. 1B QD. 08-B Módulos 01 a 08

DAIA - Anápolis - GO

CNPJ: 03.485.572/0001-04

**Produzido por:**

**Geolab Indústria Farmacêutica S/A**

VP. R3 QD. 02-D Módulos 01 a 05

DAIA - Anápolis - GO

CNPJ: 03.485.572/0006-00

Indústria Brasileira

www.geolab.com.br

SAC: 0800 701 6080

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/09/2025.



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

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/07/2015	0660297/15-5	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2015	0660297/15-5	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2015	Versão Inicial	VPS	1MG/ML + 3,5 MG/ML + 6.000UI/ML CT FR GOT PLAS OPC
23/08/2016	2209365/16-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2016	2209365/16-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2016	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas 10. Superdosagem	VPS	1MG/ML + 3,5 MG/ML + 6.000UI/ML CT FR GOT PLAS OPC
10/01/2018	0020112/18-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2018	0020112/18-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2018	Dizeres Legais	VP	1MG/ML + 3,5 MG/ML + 6.000UI/ML CT FR GOT PLAS OPC
04/11/2019	2691559/19-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2019	2691559/19-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2019	Bula do Paciente	VPS	1MG/ML + 3,5 MG/ML + 6.000UI/ML CT FR GOT PLAS OPC
06/08/2025	1015683/25-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2025	1015683/25-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2025	Dizeres Legais	VPS	1MG/ML + 3,5 MG/ML + 6.000UI/ML CT FR GOT PLAS OPC

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

06/08/2025	1015745/25-3	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2025	1015745/25-3	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2025	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar - Dizeres Legais	VPS	1MG/ML + 3,5 MG/ML + 6.000UI/ML CT FR GOT PLAS OPC
06/08/2025	1015820/25-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2025	1015820/25-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2025	1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	1MG/ML + 3,5 MG/ML + 6.000UI/ML CT FR GOT PLAS OPC
13/12/2025	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/12/2025	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/12/2025	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	1MG/ML + 3,5 MG/ML + 6.000UI/ML CT FR GOT PLAS OPC