



## APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada. Embalagens com 10, e 30 unidades.

## USO ORAL

### USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Mesacol<sup>®</sup> MMX\* contém 1,2 g de mesalazina.

Excipientes: carmelose sódica, cera de carnaúba, ácido esteárico, sílica coloidal hidratada, amidoglicolato de sódio, talco, estearato de magnésio, copolímeros de ácido metacrílico, ácido cítrico, dióxido de titânio, óxido férrico vermelho e macrogol 6000.

## 1. INDICAÇÕES

Mesacol<sup>®</sup> MMX\* está indicado como antiinflamatório de ação local no tratamento da colite ulcerativa ativa leve a moderada, na fase aguda (indução da remissão) e na manutenção da remissão.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A colite ulcerativa é uma doença crônica recorrente que necessita de um modo geral de terapia medicamentosa para a manutenção de uma remissão clínica eficaz. A maioria dos pacientes apresenta, pelo menos, um episódio de recidiva após o diagnóstico inicial. A eficácia de um regime da manutenção bem sucedido depende muito da adesão do paciente ao tratamento, tendo vários estudos comprovado a correlação entre adesão ao tratamento e remissão clínica da doença.<sup>1</sup> Esta nova tecnologia MMX da mesalazina favorece a adesão do paciente à terapia e, pela incorporação de grande quantidade de mesalazina (1.200 mg) por comprimido, reduz a necessidade de um grande número de comprimidos para que se obtenha e mantenha uma posologia terapêutica ideal, com uma única tomada diária do medicamento.<sup>1</sup>

Um estudo duplo-cego, randomizado, *double-dummy*, avaliou a resposta terapêutica à mesalazina MMX (1.200 mg três vezes ao dia) em pacientes com colite ulcerativa em comparação com a mesalazina administrada em enema (4.000 mg/100 ml). O objetivo primário foi a remissão dos sintomas em 8 semanas de terapia através do Índice de Atividade Clínica. Após 8 semanas de tratamento, as remissões clínicas foram de 60% para o grupo MMX *versus* 50% no grupo do enema; as taxas de remissão endoscópica e histológica foram de 45% e 15% *vs* 37% e 8%, respectivamente. As taxas de adesão ao tratamento foram de 97% para pacientes em remissão e de 93% para pacientes com sintomas ativos com a mesalazina MMX e de 88% e 66%, respectivamente, para a mesalazina enema.<sup>2</sup>

Dois estudos amplos duplo-cegos, randomizados, controlados com placebo, com metodologias similares (estudos SPD476-301 e SPD476-302), foram conduzidos em 623 pacientes com colite ulcerativa ativa, leve a moderada. A população do estudo foi primariamente caucasiana (80%), com uma média de idade de 42 anos (6% com idade igual ou superior a 65 anos), sendo 50% do sexo masculino. Ambos os estudos usaram doses de 2.400 mg e 4.800 mg diárias de Mesacol<sup>®</sup> MMX\* em tomada única (od) diária por 8 semanas, administradas com alimentos, com exceção do grupo tratado com 2.400 mg/dia no estudo 1, no qual foi usada a administração de 1.200 mg duas vezes ao dia. O objetivo de eficácia primária em ambos estudos foi comparar a porcentagem de pacientes em remissão após as 8 semanas nos dois grupos de tratamento (Mesacol<sup>®</sup> MMX\* *vs* placebo). Remissão foi definida como um Índice de Atividade da Doença Colite Ulcerativa (UC-DIA) menor ou igual a 1 (um), com escore zero para sangramento retal e para frequência de evacuações, assim como uma redução de 1 (um) ponto ou mais no escore de sigmoidoscopia em relação ao basal.<sup>3,4</sup> No estudo SPD476-301<sup>3</sup>, as taxas de remissão clínica e endoscópica na semana 8 foram superiores ao placebo tanto com mesalazina MMX 2,4 g duas vezes ao dia (34,1%;  $p < 0,001$ ) como com a dose de 4.800 mg uma vez ao dia (29,2%;  $p = 0,009$ ). As taxas de melhora clínica foram 55,7% e 69,7% respectivamente com MMX *vs* 25,9% com o placebo ( $p < 0,001$  para ambas as doses). A melhora sigmoidoscópica foi de 61,4% com a dose de 2.400 mg bid, de 69,7% com a dose de 4.800 mg od e de 35,5% com o placebo ( $p < 0,01$  para 4.800 mg od *vs* placebo).

No estudo SPD476-302<sup>4</sup>, as doses de Mesacol<sup>®</sup> MMX\* de 2.400 mg e 4.800 mg diárias demonstraram superioridade sobre o placebo no objetivo de eficácia primária (Tabela 1). As duas doses também proporcionaram benefícios adicionais consistentes nos parâmetros de eficácia secundária, incluindo melhora clínica, insucesso do tratamento,

remissão clínica e melhora sigmoidoscópica. Mesacol<sup>®</sup> MMX\* 2.400 mg/dia e 4.800 mg/dia apresentaram perfis de eficácia similares.

Tabela 1: Pacientes em remissão na semana 8.

Pacientes em	Placebo	Mesacol <sup>®</sup> MMX* 2.400 mg od	Mesacol <sup>®</sup> MMX* 4.800 mg od	Mesalazine 800 mg tid
Remissão endoscópica	22,1%	40,5% (p<0,01)	41,2% (p=0,07)	32,6% (p=0,033) <sup>NS</sup>
Remissão clínica	22,1%	41,7% p=0,006) <sup>a</sup>	41,2% (p=0,007) <sup>a</sup>	33,7% (p=0,89) <sup>NS</sup>
Melhora Clínica	39,5%	60,7% (p=0,006)	64,7% (p<0,001)	55,8% (p=0,033)

<sup>a</sup> vs placebo    NS = não significante    od = uma vez ao dia    tid = três vezes ao dia

### Referências:

1- **Kedia P, Cohen RD.** Once-daily MMX mesalamine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Therap Clin Risk Manag* 2007;3(5):919-27. 2- **Prantera C, Viscido A, Biancone L et al.** A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX. *Iflamm Bowel Dis* 2005;11:421-7. 3- **Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, et al.** Effect of once-or-twice –daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderate active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:95-102. 4- **Kamm MA, Sandborn WJ, Gassul M, et al.** Once-daily, high concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

Os comprimidos de Mesacol<sup>®</sup> MMX\* contêm um núcleo de 1.200 mg de mesalazina formulado em um sistema tecnológico denominado MMX\* (*Multi-Matrix System*). Este núcleo é recoberto com co-polímeros do ácido metacrílico, tipos A e B, que são preparados para se dissolverem em pH proporcionando a liberação prolongada de concentrações efetivas de mesalazina ao longo de todo o cólon com limitada absorção sistêmica.

A mesalazina é um aminossalicilato (5-ASA) e o seu mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado, mas parece exercer um efeito antiinflamatório tópico direto no tecido conjuntivo patologicamente alterado. A produção de metabólitos do ácido aracdônico pela mucosa intestinal, através das vias da cicloxigenase como da lipoxigenase, está aumentada em pacientes com dose inflamatória intestinal crônica e admite-se que a mesalazina diminua o processo inflamatório pelo bloqueio das cicloxigenases, inibindo a produção de prostaglandinas no cólon. Informações recentes sugerem que a mesalazina pode inibir a ativação do NFκB, um fator de transcrição nuclear que regula a transcrição de muitos genes para as proteínas pró-inflamatórias, o que leva à proposição de que esta ação pode corroborar os efeitos do fármaco.

#### Propriedades farmacocinéticas

Considerando-se que o mecanismo de ação da mesalazina é basicamente tópico, a eficácia clínica de Mesacol<sup>®</sup> MMX\* não apresenta correlação com o seu perfil farmacocinético. A principal via de depuração da mesalazina é através do metabolismo para o ácido N-acetil-5-aminossalicílico, que é farmacologicamente inativo.

**Absorção:** A absorção total de mesalazina a partir da administração de doses únicas de 2.400 mg ou 4.800 mg de Mesacol<sup>®</sup> MMX\* por 14 dias a voluntários sadios foi cerca de 21-22% da dose administrada.

Estudos com cintilografia gama mostraram que uma dose única de 1.200 mg de Mesacol<sup>®</sup> MMX\* (um comprimido) passou inalterada (intacta) através de trato gastrointestinal superior de voluntários sadios em jejum. As imagens cintilográficas mostraram um rastro do traçador radiomarcado no cólon, sugerindo que a mesalazina havia sido distribuída ao longo desta região do sistema gastrointestinal. Em um estudo de dose única, 1.200 mg, 2.400 mg e 4.800 mg de Mesacol<sup>®</sup> MMX\* foram administrados a indivíduos sadios em jejum. As concentrações plasmáticas de mesalazina foram detectáveis após 2 horas e alcançaram um máximo cerca de 9 – 12 horas em média para a dose estudada. Os parâmetros farmacocinéticos foram altamente variáveis entre os participantes. A exposição sistêmica de mesalazina em termos de área sob a curva de concentração plasmática (AUC) foi levemente mais do que a dose proporcional entre 1.200 mg e 4.800 mg do produto. As concentrações plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) de mesalazina aumentaram aproximadamente de forma proporcional à dose entre 1.200 mg e 4.800 mg e sub-proporcionalmente entre 2.400 mg e 4.800 mg, com os valores normalizados da dose de 4.800 mg representando, em média, 74% da dose de 2.400 mg com base em médias geométricas.

Em um estudo de farmacocinética de doses única e múltipla de 2.400 mg e de 4.800 mg de Mesacol<sup>®</sup> MMX\* administradas com uma refeição padrão a 28 voluntários sadios por grupo, aproximadamente 24% foram absorvidas. As concentrações plasmáticas de mesalazina foram detectáveis após 4 horas e alcançaram um máximo cerca de 8 horas depois da administração de dose única. O equilíbrio dinâmico (*steady state*) foi obtido geralmente após dois dias de administração. A área sob a curva (AUC) nesta ocasião foi somente pouco maior (1,1 - 1,4 vezes) do que o previsto pela farmacocinética de dose única.

A administração de uma dose única de 4.800 mg de Mesacol<sup>®</sup> MMX<sup>\*</sup> com alimentação rica em gordura resultou em retardo da absorção e as concentrações plasmáticas de mesalazina foram detectáveis 4 horas após a ingestão. No entanto, a alimentação rica em ácidos graxos aumentou a exposição sistêmica da mesalazina em comparação com os resultados obtidos em jejum (aumento de 91% na média da  $C_{max}$  e de 16% na média da AUC). Nos estudos de fase 3, Mesacol<sup>®</sup> MMX<sup>\*</sup> foi administrado com alimentos.

*Distribuição:* A mesalazina tem um volume de distribuição relativamente pequeno de 18 L. A ligação protéica da mesalazina é de 43% a uma concentração plasmática de 2,5 µg/ml.

*Metabolismo:* O principal metabólito da mesalazina (ácido 5-aminossalicílico) é o ácido N-acetil-5-aminossalicílico, formado pela atividade da N-acetiltransferase no fígado e na mucosa intestinal.

*Eliminação:* A mesalazina absorvida é eliminada principalmente através da via renal após metabolismo para ácido N-acetil-5-aminossalicílico (acetilação). Há também excreção limitada do fármaco inalterado na urina. De cerca de 21-22% da dose absorvida, menos de 8% da dose foi excretada inalterada na urina, comparado com mais de 13% para o principal metabólito. As meias-vidas terminais aparentes para a mesalazina e para o principal metabólito após a administração de 2.400 mg e 4.800 mg de Mesacol<sup>®</sup> MMX<sup>\*</sup> foram, em média, 7-9 horas e 8-12 horas, respectivamente. O início da melhora dos sintomas é observado a partir do 14º dia de tratamento.

*Em populações especiais:*

*Idosos:* não são disponíveis informações sobre a farmacocinética em pacientes com idade  $\geq 65$  anos.

*Crianças:* não são disponíveis informações sobre a farmacocinética em crianças.

*Sexo:* não foi observada qualquer tendência consistente em relação ao sexo nos estudos clínicos.

*Raça:* não são disponíveis informações sobre a farmacocinética em diferentes raças.

*Insuficiência renal:* não são disponíveis informações sobre a farmacocinética em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada.

*Insuficiência hepática:* não são disponíveis informações sobre a farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada.

#### Propriedades toxicológicas

*Carcinogênese, Mutagênese e ação sobre a Fertilidade:* Mesalazina não induziu a formação de tumor em um estudo de carcinogenicidade de 104 semanas em camundongos CD-1 (em doses de até 2500 mg/kg/dia) e em ratos Wistar (em doses de até 800 mg/kg/dia). Estas doses correspondem, respectivamente, a 2,2 e 1,4 vezes a dose máxima recomendada para humanos para Mesacol<sup>®</sup> MMX<sup>\*</sup> (com base na superfície corporal). Nenhuma evidência de mutagênese foi observada no teste de Ames *in vitro* ou no teste do micronúcleo de camundongos *in vivo*. Nenhum efeito sobre a fertilidade ou sobre a performance reprodutiva foi observado em ratos machos e fêmeas com doses orais de mesalazina de até 400 mg/kg/dia (0,7 vezes a dose máxima recomendada para humanos com base na superfície corporal). Não foram observadas alterações no sêmen e na infertilidade em homens com produtos contendo mesalazina durante os estudos clínicos controlados

#### **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

Este medicamento **não** deve ser usado por pacientes com:

- história de hipersensibilidade aos salicilatos (que inclui o ácido acetilsalicílico), à mesalazina, à sulfassalazina ou a qualquer dos componentes da fórmula;
- insuficiência hepática e/ou renal graves;
- úlcera gástrica e duodenal ativa;
- tendência elevada a sangramento.

**Este medicamento é contra-indicado para menores de 18 anos.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

As mesmas precauções e advertências relacionadas com o uso de preparações contendo mesalazina ou pró-drogas de mesalazina devem ser consideradas para Mesacol<sup>®</sup> MMX<sup>\*</sup>. Assim como todos os salicilatos, a mesalazina deve ser utilizada com cautela em pacientes com história de úlcera gástrica ou duodenal, por pacientes asmáticos (em função das reações de hipersensibilidade), com disfunção renal ou hepática (leve a moderada), ou com história de miocardite ou pericardite.

Mesalazina não é recomendada para pacientes com disfunção renal grave e deve-se ter cautela com pacientes com níveis sanguíneos aumentados de uréia ou com proteinúria. A mesalazina é rapidamente excretada pelos rins, principalmente o seu metabólito ácido N-acetil-5-aminossalicílico. Em ratos, altas doses da mesalazina, administradas por via intravenosa, causaram toxicidade tubular e glomerular. Em caso de aparecimento de disfunção renal durante o tratamento deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina. Nestes casos é recomendado monitorar a

função renal, especialmente no início do tratamento. Durante tratamento prolongado, é também necessário monitorar regularmente a função renal (creatinina sérica).

Ainda não está estabelecida a segurança do produto em crianças.

**Gravidez e lactação:** Mesacol<sup>®</sup> MMX\* está classificado na Categoria B de risco de fármacos destinados ao uso em grávidas. O produto, a princípio, não deve ser empregado em gestantes e lactantes, exceto quando absolutamente necessário. A segurança de Mesacol<sup>®</sup> MMX\* para uso durante a gravidez ou a amamentação ainda não foi estabelecida, mas sabe-se que a mesalazina atravessa a placenta e é excretada pelo leite materno em pequenas quantidades. Estudos pré-clínicos não revelaram evidência de efeitos teratogênicos ou de toxicidade fetal oriundos da mesalazina, nem na evolução da gestação ou no desenvolvimento perinatal e pós-natal.

A pequena experiência de uso da mesalazina em outras formulações durante a gravidez não mostrou efeito prejudicial ao feto; entretanto, a mesalazina deve ser usada com cautela durante a gravidez e somente quando os benefícios para a mãe forem superiores aos riscos potenciais ao feto.

Baixas concentrações de mesalazina e de seu metabólito N-acetilado foram detectadas no leite materno, mas o significado clínico desta evidência ainda não foi determinado. Portanto, deve-se ter cautela na administração da mesalazina a lactantes.

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

**Pacientes pediátricos:** Devido à falta de dados sobre a administração da mesalazina em altas doses na população pediátrica, Mesacol MMX\* não é recomendado para pacientes menores de 18 anos.

**Pacientes idosos:** Não existe experiência suficiente sobre o uso de Mesacol<sup>®</sup> MMX\* em pacientes com idade acima de 65 anos. No entanto, não foram identificadas diferenças entre o uso em pacientes mais jovens e em idosos com outras formulações de mesalazina.

**Pacientes com insuficiência renal:** não são disponíveis informações sobre o uso em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. O médico deverá avaliar a relação risco/benefício para o seu uso.

**Pacientes com insuficiência hepática:** não são disponíveis informações sobre o uso em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. O médico deverá avaliar a relação risco/benefício para o seu uso.

**Dirigir e operar máquinas:** É improvável que o uso deste medicamento tenha qualquer efeito na capacidade de dirigir veículos ou de usar máquinas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo formal de interação foi conduzido. Não são disponíveis informações sobre interações entre Mesacol<sup>®</sup> MMX\* e outros fármacos. Entretanto, existem relatos de interação entre a mesalazina (outras formulações) e outros medicamentos. O uso concomitante da mesalazina com agentes sabidamente nefrotóxicos, inclusive com os anti-inflamatórios não-hormonais (AINHs – como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, etc.) e azatioprina, pode aumentar o risco de reações renais; o potencial para discrasias sangüíneas da azatioprina e da 6-mercaptopurina pode ser aumentado; a ação hipoglicemiante das sulfonilurêias pode ser intensificada; a atividade anticoagulante dos derivados cumarínicos (varfarina) pode ser reduzida; a toxicidade do metotrexato pode ser potencializada; o efeito uricosúrico da probenecida e da sulfimpirazona pode ser diminuído, assim como a ação diurética da furosemida e da espironolactona e a ação tuberculostática da rifampicina. Em tese, a administração concomitante de anticoagulantes orais deve ser feita com cautela. Substâncias como a lactulose, que diminuem o pH do cólon, podem reduzir a liberação da mesalazina dos comprimidos revestidos de Mesacol<sup>®</sup> MMX\*.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

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

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

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

O comprimido de Mesacol<sup>®</sup> MMX\* é um comprimido de cor vermelho-amarronzada, de forma oval (oblonga), com identificação gravada em um dos lados.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Mesacol MMX\* é para uso exclusivo por via oral.

Para o tratamentoda colite ulcerativa leve a moderada, a dose usual para adultos acima de 18 anos é de 2.400 mg a 4.800 mg (2 a 4 comprimidos) ao dia, administrada em dose única, de preferência sempre à mesma hora de cada dia, acompanhada de uma refeição.

Caso o paciente esteja tomando a dose mais elevada (4.800 mg/dia), deve ser reavaliado após 8 (oito) semanas de tratamento. Não apresentando mais sintomas, pode-se prescrever uma dose diária de 2.400 mg (2 comprimidos) para prevenir a recorrência de novas crises da doença (manutenção da remissão).

A duração recomendada é de 8 semanas consecutivas, salvo critério médico diferente.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A maioria das reações adversas relatadas com Mesacol<sup>®</sup> MMX<sup>\*</sup> foi transitória, e de intensidade leve a moderada. Foram descritas as seguintes reações adversas, distribuídas em grupos de frequências:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

*Gastrointestinal:* Flatulência e Náusea.

*Sistema Nervoso:* Cefaléia.

Estas reações ocorreram em menos de 3% dos pacientes, independente da dose administrada.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100):

*Gastrointestinal:* vômito, dor abdominal, distensão abdominal, diarreia, dispepsia, pancreatite, colite e pólipos retais.

*Hepatobiliar:* aumento das transaminases, anormalidades no teste da função hepática.

*Sistema nervoso:* tontura, sonolência, tremores.

*Cardiovascular:* taquicardia, hipertensão e hipotensão arterial.

*Respiratório:* dor faringolaríngea.

*Ouvido e labirinto:* otalgia.

*Pele e tecido subcutâneo:* acne, alopecia, prurigo, urticária, exantema, prurido.

*Sangue e linfa:* Redução do número de plaquetas.

*Musculosqueléticas:* artralgia, lombalgia.

*Gerais:* Astenia, fadiga, piroxia, edema da face.

Há também relatos dos seguintes eventos adversos com a Mesalazina: miocardite, pericardite, neuropatias, angioedema, lúpus eritematoso, mialgia, nefrite intersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal; reações alérgicas com manifestações pulmonares (como pneumonia eosinofílica e broncoespasmo), hepatite, colelitíase e discrasias sanguíneas (tais como leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplásica e pancitopenia).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Notifique também a empresa, através do serviço de atendimento.

## 10. SUPERDOSE

Não existem relatos de superdose com o uso de Mesacol<sup>®</sup> MMX<sup>\*</sup>.

Em vista das propriedades farmacocinéticas da mesalazina, não são esperados efeitos tóxicos diretos, mesmo após a ingestão de grande quantidade da substância. Deve-se ter cautela, considerando-se os possíveis efeitos adversos gastrointestinais.

No caso de superdose podem ocorrer os mesmos sintomas relacionados à intoxicação por salicilatos, tais como: acidose ou alcalose, hiperventilação, edema pulmonar, desidratação por transpiração excessiva e vômito, hipoglicemia, distúrbios do sistema nervoso central e hipotermia. Neste caso o tratamento deve ser sintomático com a restauração do equilíbrio ácido-básico, hidratação do paciente e administração de glicose.

Na eventualidade da administração acidental de doses muito acima das preconizadas recomenda-se lavagem gástrica e administração intravenosa de eletrólitos para promover a diurese.

Não há antídoto específico.

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

## DIZERES LEGAIS

MS –1.0639.0248

Farm. Resp: Juliane D. Piotto Juabre

CRF-SP nº 22.210

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE

**SAC: 0800-7710345**

www.nycomed.com.br

**Fabricado por:**

Cosmo SpA

Lainate / Milão - Itália

**Importado e embalado por:**

**Nycomed Pharma Ltda.**

Rodovia SP 340 S/N Km 133,5 - Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

\* MMX : marca depositada de Cosmo SpA.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/12/2010.



MEMX\_0109\_1210\_VPS