

#### Profilaxia de CMV

A dose de **Herpstal**<sup>®</sup> deve ser ajustada em pacientes com função renal prejudicada, conforme apresentado na tabela abaixo.

Clearance de creatinina (ml/min)	Dose de Herpstal <sup>®</sup>
75 ou mais	2 g quatro vezes ao dia
50 a menos de 75	1,5 g quatro vezes ao dia
25 a menos de 50	1,5 g três vezes ao dia
10 a menos de 25	1,5 g duas vezes ao dia
menos de 10 ou diálise*	1,5 g uma vez ao dia

\* Em pacientes submetidos a hemodiálise, a dose de **Herpstal**<sup>®</sup> deve ser administrada após a realização de hemodiálise.

O *clearance* de creatinina deve ser monitorado frequentemente, especialmente durante períodos em que a função renal está mudando rapidamente, ex: imediatamente após o transplante ou enxerto. A dose de **Herpstal**<sup>®</sup> deve ser ajustada adequadamente.

#### Pacientes com insuficiência hepática

Estudos com uma dose unitária de 1 g de valaciclovir mostram que a modificação da dose não é necessária em pacientes com cirrose leve ou moderada (função de síntese hepática mantida). Dados farmacocinéticos em pacientes com cirrose avançada (função de síntese hepática prejudicada e evidências de derivação porto-sistêmica) não indicam a necessidade de ajuste da dose; no entanto, a experiência clínica é limitada. Para doses mais altas (4 g ou mais/dia), ver item "PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS".

#### Crianças

Não há dados disponíveis sobre o uso de valaciclovir em crianças.

#### Idosos

A possibilidade de insuficiência renal em idosos deve ser considerada e a dose deve ser ajustada adequadamente. Deve ser mantida hidratação adequada.

#### SUPERDOSAGEM

Deficiência renal aguda e sintomas neurológicos, incluindo confusão, alucinações, agitação, redução da consciência e coma foram descritos em pacientes recebendo superdosagem de valaciclovir. Também podem ocorrer náusea e vômito. É necessário cautela para prevenir a superdosagem. Muitos dos casos relatados envolveram pacientes idosos e com insuficiência renal, que receberam doses repetidas, devido a falta de redução apropriada da dosagem.

**Tratamento:** Os pacientes devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade. A hemodiálise melhora significativamente a remoção de aciclovir do sangue e, portanto, pode ser considerada uma opção de controle caso ocorra superdosagem sintomática.

#### PACIENTES IDOSOS

Pacientes idosos com insuficiência renal apresenta um risco aumentado de desenvolver efeitos adversos neurológicos e devem ser monitorados com cautela, ver PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS: nº 1.3569.0508

Farm.Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho  
CRF - SP nº 22.883

Fabricado por:  
**EMS S/A**  
Hortolândia/SP

\*Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho\*



Registrado por EMS SIGMA PHARMA LTDA  
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08 - Bairro Chacara Assay - Hortolândia/SP  
CNPJ: 00.923.140/0001-31  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

LAETUS 315

BU 1943

# Herpstal<sup>®</sup>

## cloridrato de valaciclovir

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimidos revestidos 500 mg: embalagens contendo 10, 20, 30 e 42 comprimidos.

#### USO ADULTO USO ORAL

#### COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido 500 mg contém:  
valaciclovir (na forma de cloridrato).....500 mg  
excipiente\* q.s.p.....1 comprimido  
(\* hiprolose, croscopolidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + talco + macrogol.

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** **Herpstal**<sup>®</sup> é indicado no tratamento do *Herpes-zóster*, no tratamento e recorrência das infecções de pele e mucosas pelo herpes simples; incluindo herpes genital inicial e recorrente, na prevenção de infecções recorrentes por herpes simples (supressão), incluindo herpes genital, e na profilaxia da infecção e doença por citomegalovirus em pacientes submetidos a transplante.

**Cuidados de conservação:** Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

**Prazo de validade:** O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

**Gravidez e lactação:** Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez ou amamentação durante o tratamento ou após o seu término. **Herpstal**<sup>®</sup> só deve ser usado durante a gravidez e amamentação se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o feto ou recém-nascido.

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

**Interrupção do tratamento:** Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Reações adversas:** Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como náuseas, desconforto abdominal, vômito, diarreia, erupções na pele, dor de cabeça e tontura.

#### TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** Informe ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

**Contraindicações:** O uso de **Herpstal**<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao valaciclovir, aciclovir ou a qualquer componente da fórmula. Informe ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

**Capacidade de dirigir e operar máquinas:** O estado clínico do paciente e os eventos adversos do valaciclovir devem ser considerados quando questionados a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas. Não houve nenhum estudo para investigar o efeito do valaciclovir no desempenho para dirigir ou operar máquinas. Além disso, um efeito prejudicial em tais atividades não pode prever a farmacologia da substância ativa.

#### NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

##### Propriedades farmacodinâmicas:

O antiviral valaciclovir é o éster L-valina do aciclovir, um nucleosídeo análogo da guanina.

No homem, o valaciclovir é rápido e quase completamente convertido em aciclovir e valina pela enzima valaciclovir hidrolase. O aciclovir é um inibidor específico do herpes vírus com atividade *in vitro* contra os vírus do herpes simples (HSV) tipo 1 e 2, vírus varicela zoster (VZV), citomegalovirus (CMV), vírus de Epstein-Barr (EBV) e herpes vírus humano 6 (VHH-6). O aciclovir, uma vez fosforilado na forma ativa de trifosfato na forma ativa de trifosfato, inibe a síntese de DNA dos herpes vírus.

A primeira fase da fosforilação requer a atividade de uma enzima específica do vírus. No caso do HSV, VVZ e EBV esta enzima é a timidina quinase viral (TK), que está presente apenas em células infectadas pelo vírus. A seletividade é mantida no CMV com fosforilação, pelo menos em parte, mediada por uma fosfotransferase que é um produto do gene UL97. Esta necessidade de ativação do aciclovir por uma enzima específica do vírus explica em grande parte a sua seletividade.

O processo de fosforilação é completado (conversão de mono a trifosfato) por quinases celulares. O trifosfato de aciclovir inibe competitivamente a DNA polimerase do vírus e a incorporação deste análogo de nucleosídeo resulta em término obrigatório da cadeia, impedindo assim a síntese de DNA do vírus e a replicação viral.

O acompanhamento a longo prazo de isolados clínicos de HSV e VVZ de pacientes recebendo terapia ou profilaxia com aciclovir revelou que a ocorrência de vírus com sensibilidade reduzida ao aciclovir é extremamente rara em pacientes imunocompetentes e se encontra com pouca frequência em indivíduos com grave comprometimento imune (por exemplo, pacientes submetidos a transplantes de órgãos ou medula óssea, pacientes recebendo quimioterapia para doenças malignas e pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana - HIV).

A resistência deve-se normalmente a uma deficiência fenotípica da timidina quinase, que resulta em um vírus com profunda desvantagem no hospedeiro natural. É rara a descrição de redução de sensibilidade ao aciclovir como resultado de alterações sutis, tanto na timidina quinase como na DNA polimerase do vírus.

A virulência destes variantes assemelha-se à de um vírus selvagem.

##### Propriedades farmacocinéticas:

Após administração oral, o valaciclovir é bem absorvido e rápido e quase completamente convertido a aciclovir e valina. Esta conversão é provavelmente mediada pela valaciclovir hidrolase, uma enzima isolada do fígado humano.

A biodisponibilidade de aciclovir a partir de 1000 mg de valaciclovir é de 54% e não é reduzida por alimentos. O pico médio das concentrações plasmáticas de aciclovir é de 10 a 37 µM (2,2 a 8,3 mcg/ml) após doses únicas de 250-500 mg de valaciclovir em indivíduos sadios com função renal normal e ocorre em um tempo médio de 1 a 2 horas após a dose.

As concentrações plasmáticas máximas do valaciclovir ficam apenas em 4% dos níveis de aciclovir, ocorrendo em um tempo médio de 30 a 100 minutos após a dose, não sendo quantificáveis 3 horas após a dosagem. Os perfis farmacocinéticos do valaciclovir e do aciclovir são semelhantes após dosagem única e repetida.

A ligação do aciclovir às proteínas plasmáticas é muito baixa (15%). Em pacientes com função renal normal, a meia-vida plasmática de eliminação do aciclovir, após tanto dosagens únicas quanto múltiplas com valaciclovir é de aproximadamente 3 horas. Em pacientes com doença

082752

## HERPSTAL

Dimensões:.....240 x 200 mm

Material: .....Papel sulfite 56 g/m2

Cor Pantone: 301 C

Nº da Arte: .....BU 1943

LAETUS:.....315

QuarkXpress 8 (MAC)

## 082752

Prova **3 FINAL**

## 05/05/10

Claudio

Helvética: Regular - Bold

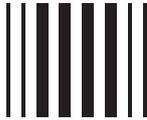
MARKETING \_\_\_\_\_ / /

REGISTRO \_\_\_\_\_ / /

DES.EMBALAGEM \_\_\_\_\_ / /

GALÊNICO \_\_\_\_\_ / /

DEPTO. MÉDICO \_\_\_\_\_ / /



renal em estágio terminal, a meia-vida de eliminação média de aciclovir após a administração de valaciclovir é de aproximadamente 14 horas. Menos de 1% da dose administrada de valaciclovir é recuperado na urina como droga inalterada. Valaciclovir é eliminado na urina principalmente sob a forma de aciclovir (mais de 80% da dose recuperada) e de seu metabólito conhecido, a 9-carboximetoximetilguanina (CMMG). O *Herpes-zóster* e o herpes simples não alteram significativamente a farmacocinética do valaciclovir e do aciclovir após a administração oral dos comprimidos de valaciclovir. Em um estudo de farmacocinética do valaciclovir e aciclovir durante o período final de gravidez, a AUC (área sob a curva concentração plasmática x tempo) do aciclovir diário, no estado de equilíbrio, após a administração de 1000 mg de valaciclovir, foi aproximadamente duas vezes superior àquela observada após a administração diária de 1200 mg de aciclovir por via oral. Em pacientes com infecção por HIV, a disposição e as características farmacocinéticas do aciclovir, após administração oral de dose única ou doses múltiplas de 1000 ou 2000 mg de valaciclovir, permanecem inalteradas quando comparadas às de indivíduos normais. Em pacientes submetidos a transplantes recebendo valaciclovir 2000 mg, 4 vezes ao dia, as concentrações máximas de aciclovir são similares àsquelas em voluntários sadios recebendo a mesma dose. As AUCs diárias estimadas são sensivelmente superiores.

#### Dados de Segurança pré-clínicos

**Mutagenicidade:** os resultados dos testes de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo* indicam que é improvável que o valaciclovir represente um risco genético para humanos.  
**Carcinogenicidade:** o valaciclovir não foi carcinogênico em bioensaios realizados em ratos e camundongos.  
**Teratogenicidade:** o valaciclovir não demonstrou ser teratogênico em ratos e coelhos. O valaciclovir é quase completamente metabolizado em aciclovir. A administração subcutânea em testes internacionalmente aceitos não produziu efeitos teratogênicos em ratos ou coelhos. Em estudos adicionais efetuados em ratos, observaram-se anomalias fetais com doses subcutâneas que produziram níveis plasmáticos de 100mcg/mL e toxicidade materna.  
**Fertilidade:** valaciclovir não afetou a fertilidade de ratos, machos ou fêmeas, que receberam doses por via oral.

#### INDICAÇÕES

**Herpsta<sup>®</sup>** é indicado para tratamento do *Herpes-zóster*. **Herpsta<sup>®</sup>** acelera a resolução da dor: reduz a duração e a proporção de pacientes com dor associada ao *Herpes-zóster*, que inclui neuralgia aguda e pós-herpética.

**Herpsta<sup>®</sup>** é indicado para tratamento de infecções da pele e mucosas pelo vírus herpes simples, incluindo herpes genital inicial e recorrente.

**Herpsta<sup>®</sup>** pode prevenir o desenvolvimento de lesões quando administrado no início dos sinais e sintomas da recorrência do herpes simples.

**Herpsta<sup>®</sup>** é indicado para a prevenção (supressão) de infecções recorrentes por herpes simples de pele e mucosas, incluindo herpes genital.

**Herpsta<sup>®</sup>** é indicado para a profilaxia de infecção e doença por citomegalovírus (CMV) após transplante. A profilaxia de CMV com **Herpsta<sup>®</sup>** reduz a rejeição aguda de enxertos em pacientes submetidos a transplante renal, infecções oportunistas e outras infecções por herpes vírus (VHS, VVS).

#### CONTRAINDICAÇÕES

**Herpsta<sup>®</sup>** é contraíndicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao valaciclovir, aciclovir ou qualquer componente da fórmula. Informe ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

#### PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:

**Condições de hidratação:** Deve-se ter cautela para assegurar uma ingestão adequada de fluidos em pacientes que correm risco de desidratação, particularmente os idosos.

**Uso em pacientes com insuficiência renal:** a dose de valaciclovir deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal (ver Posologia). Pacientes com um histórico de insuficiência renal também apresentam maior risco de desenvolver efeitos neurológicos (ver Reações Adversas).

**Uso de altas doses de valaciclovir na insuficiência hepática e transplante de fígado:** Não há dados disponíveis sobre a utilização de doses elevadas de valaciclovir (8 g/dia) em pacientes com doença hepática. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar altas doses de **Herpsta<sup>®</sup>** nestes pacientes.

**Gravidez:** Existem dados limitados sobre a utilização de valaciclovir na gravidez. **Herpsta<sup>®</sup>** deve ser usado na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe não ultrapassarem os riscos ao feto. Os registros documentaram os resultados da gravidez de mulheres expostas ao valaciclovir ou a qualquer formulação de aciclovir, o metabólito ativo do valaciclovir. Foram obtidos, respectivamente, 111 e 1246 resultados prospectivos (29 e 756 resultados de mulheres expostas durante o primeiro trimestre de gravidez, respectivamente). Os resultados obtidos de pacientes expostos ao aciclovir não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos, quando comparados à população em geral. Os defeitos relatados não demonstraram características especiais ou padrões sugestivos de uma etiologia comum. Dado o pequeno número de mulheres envolvidas nos registros de gravidez exposta ao valaciclovir, não foi possível estabelecer conclusões seguras e definitivas a respeito da segurança do uso de valaciclovir durante a gestação (ver PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

**Lactação:** O principal metabólito do valaciclovir é o aciclovir, que é excretado no leite materno. Após a administração oral de 500mg de valaciclovir as concentrações de aciclovir (naux) no leite materno varia, de 0,5 a 2,3 vezes (mediana 1,4) às concentrações plasmáticas correspondentes de aciclovir. A variação do aciclovir no leite materno é de 1,4 a 2,6 (mediana 2,2) à taxa AUC no soro materno. A concentração mediana de aciclovir no leite materno foi de 2,24 mcg/ml (9,95 micromoles). Quando 500 mg de valaciclovir é administrado à mãe, duas vezes ao dia, o nível de exposição diário oral de aciclovir ao lactente é de 0,61 mg/kg/dia. A meia-vida do aciclovir do leite materno foi similar a do soro materno. O valaciclovir em sua forma inalterada não foi detectado no plasma ou leite materno e na urina do neonato.

Recomenda-se cuidado na administração de **Herpsta<sup>®</sup>** em mulheres que estejam amamentando. No entanto, o aciclovir é utilizado para o tratamento do herpes simples neonatal em doses intravenosas de 30 mg/kg/dia.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram identificadas quaisquer interações clinicamente significativas. O aciclovir é eliminado primariamente inalterado na urina, através da secreção tubular renal ativa. Quaisquer drogas, administradas concomitantemente, que venham a competir com este mecanismo podem aumentar as concentrações plasmáticas do aciclovir após a administração de **Herpsta<sup>®</sup>**. Após a administração de 1 g de valaciclovir, a cimetidina e a probenecida aumentam a AUC do aciclovir por este mecanismo e reduzem o *clearance* renal. No entanto, não é necessário ajuste de dosagem devido ao amplo índice terapêutico do aciclovir.

Em pacientes recebendo altas doses de **Herpsta<sup>®</sup>** (4 g ou mais/dia), é necessário ter cautela durante a administração simultânea com drogas que competem com o aciclovir pela eliminação devido ao potencial para aumento dos níveis plasmáticos de uma ou de ambas as drogas ou seus metabólitos. Foram demonstrados aumentos nas AUCs plasmáticas do aciclovir e o metabólito inativo do micofenolato de mofetila, um agente imunossupressor usado em pacientes transplantados, quando as drogas são administradas concomitantemente. Recomenda-se também cautela (com monitoramento da função renal) na administração de doses elevadas de **Herpsta<sup>®</sup>** (4 g ou mais/dia) com drogas que afetam outros aspectos da fisiologia renal (por exemplo: ciclosporina, tacrolimo).

#### REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram listadas abaixo por sistema orgânico e frequência. As categorias de frequência utilizadas são: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$  e  $< 1/1000$ ) e muito raro ( $< 1/10000$ ). Foram utilizados dados de estudos clínicos para atribuir categorias de frequência às reações adversas se, nos estudos, houvesse uma evidência de uma associação com valaciclovir (isto é, havia uma diferença estatística significativa entre a incidência nos pacientes que receberam valaciclovir e placebo). Para todos os eventos adversos restantes, dados espontâneos pós-comercialização foram usados como uma base para atribuir a frequência.

##### Dados dos estudos clínicos

##### Desordens do sistema nervoso

Comum: dor de cabeça

##### Desordens gastrintestinais

Comum: náuseas

##### Dados pós-comercialização

##### Desordens do sistema linfático

Muito raro: leucopenia, trombocitopenia

Leucopenia é principalmente relatada em pacientes imunocomprometidos.

##### Desordens do sistema imune

Muito raro: anafilaxia

##### Desordens neurológicas e psiquiátricas

Raro: vertigem, confusão, alucinação, redução da consciência.

Muito raro: agitação, tremor, ataxia, disartria, sintomas psicóticos, convulsões, encefalopatia, coma.

Os eventos acima são geralmente reversíveis e usualmente observados em pacientes com insuficiência renal ou outro fator de pré-disposição (ver ADVERTÊNCIAS). Em pacientes que sofreram transplante de órgãos, recebendo altas doses (8 g/dia) de valaciclovir para profilaxia do citomegalovírus, as reações neurológicas ocorreram mais frequentemente quando comparadas a baixas doses.

##### Desordens respiratória, torácicas e mediastínicas

Incomum: dispnéia.

##### Desordens gastrintestinais

Raro: desconforto abdominal, vômito, diarreia.

##### Desordens hepatobiliares

Muito raro: aumento reversível nos testes de função hepática.

São ocasionalmente descritos como hepatite.

##### Desordens da pele e tecidos subcutâneos

Incomum: erupções incluindo fotossensibilidade.

Raro: prurido.

Muito raro: urticária, angioedema.

##### Desordens renais e urinárias

Raro: insuficiência renal

Muito raro: deficiência renal aguda.

##### Outras desordens

Houve relatos de insuficiência renal, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia (algumas vezes combinadas) em pacientes severamente imunocomprometidos, particularmente aqueles com doença avançada por HIV, recebendo doses altas (8 g ao dia) de valaciclovir por períodos prolongados, em estudos clínicos. Estes observações foram feitas em pacientes não tratados com valaciclovir que têm as mesmas condições subjacentes ou concomitantes.

#### POSOLOGIA

##### Tratamento do *Herpes-zóster*:

A dose em adultos é 1000 mg de **Herpsta<sup>®</sup>**, 3 vezes ao dia, durante 7 dias.

##### Tratamento de infecções por herpes simples:

A dose em adultos é 500 mg de **Herpsta<sup>®</sup>**, 2 vezes ao dia.

Para episódios recorrentes, o tratamento deve ser por 3 ou 5 dias. Para episódios iniciais, que podem ser mais severos, o tratamento pode ser estendido para 5 a 10 dias e deve ser iniciado o mais cedo possível. Para episódios recorrentes de herpes simples, o ideal é que seja feita durante o período prodômico ou imediatamente após aparecerem os primeiros sinais ou sintomas.

##### Prevenção (supressão) de recorrências de infecções por herpes simples

Em pacientes adultos imunocompetentes, 500 mg de **Herpsta<sup>®</sup>**, uma vez por dia.

Alguns pacientes com recorrências muito frequentes (por exemplo: 10 ou mais por ano) podem obter benefícios adicionais com a administração da dose total diária de 500 mg em doses divididas (250 mg duas vezes por dia). Para pacientes adultos imunocomprometidos, a dose é de 500 mg duas vezes por dia.

##### Prevenção de infecção e doença a citomegalovírus (CMV)

##### Adultos e adolescentes (acima de 12 anos)

A dose recomendada de **Herpsta<sup>®</sup>** é de 2 g, quatro vezes por dia, devendo iniciar-se o mais cedo possível após o transplante renal. Esta dose deverá ser reduzida de acordo com o *clearance* da creatinina (ver Dose em Insuficiência renal, abaixo). A duração do tratamento normalmente é de 90 dias, mas poderá ser necessário prolongar-se em pacientes de alto risco.

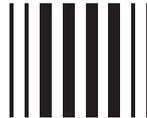
##### Paciente com Insuficiência renal

Deve-se ter cuidado quando valaciclovir é administrado a pacientes com função renal insuficiente. Deve ser mantida hidratação adequada.

##### Tratamento do *Herpes-zóster* e tratamento e prevenção (supressão) do herpes simples

Indicação terapêutica	<i>Clearance</i> da creatinina ml/min	Dose de <b>Herpsta<sup>®</sup></b>
<i>Herpes-zóster</i> 15 – 30	Menos de 15	1 g, duas vezes ao dia 1 g, uma vez ao dia
Herpes simples	Menos de 15	500 mg, uma vez ao dia
Prevenção (supressão) do Herpes simples –Pacientes imunocompetentes	Menos de 15	250 mg, uma vez ao dia
–Pacientes com comprometimento imune	Menos de 15	500 mg, uma vez do dia

A dose de **Herpsta<sup>®</sup>** recomendada para pacientes sob hemodiálise é aquela utilizada para pacientes com *clearance* de creatinina menor que 15 ml/min. A dose deve ser administrada após a hemodiálise ter sido realizada.



082752

MARKETING \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
REGISTRO \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
DES. EMBALAGEM \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
GALÊNICO \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_