

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hydroxyurea medac 500 mg cápsula

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma cápsula contém 500 mg de hidroxycarbamida.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 25 mg de lactose mono-hidratada por cápsula.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula (cápsula)

Cápsulas brancas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doentes com leucemia mieloide crónica (LMC) nas fases crónica ou acelerada da doença.

Tratamento de doentes com trombocitemia essencial ou policitemia vera com elevado risco de complicações tromboembólicas.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A terapia só deve ser conduzida por um médico experiente em oncologia ou hematologia. As doses têm por base o peso corporal real ou ideal do doente, seja qual for o menor.

Na LMC, a hidroxycarbamida é habitualmente administrada numa posologia inicial de 40 mg/kg diários, consoante a contagem de glóbulos brancos. Esta dose é reduzida em 50 % (20 mg/kg diários) quando a contagem de glóbulos brancos tiver descido abaixo de $20 \times 10^9/l$. A dose é seguidamente ajustada individualmente de modo a manter a contagem de glóbulos brancos entre $5 - 10 \times 10^9/l$. A dose de hidroxycarbamida deve ser reduzida se a contagem de glóbulos descer abaixo de $5 \times 10^9/l$ e aumentada se forem observadas contagens de glóbulos brancos $>10 \times 10^9/l$.

No caso da contagem de glóbulos brancos descer abaixo de $2,5 \times 10^9/l$, ou se a contagem de plaquetas for inferior a $100 \times 10^9/l$, a terapia deve ser interrompida até que as contagens subam significativamente para o normal.

Um período de ensaio adequado para a determinação do efeito antineoplásico da Hydroxyurea medac é de seis semanas. A terapia deve ser interrompida indefinidamente em caso de progresso significativo da doença. No caso de resposta clínica significativa, a terapia pode prosseguir indefinidamente.

Na trombocitemia essencial, a hidroxycarbamida é, de modo geral, administrada em doses iniciais de 15 mg/kg/dia, com ajustamento da dose a fim de manter a contagem de plaquetas abaixo de $600 \times 10^9/l$ sem fazer descer a contagem de glóbulos brancos abaixo de $4 \times 10^9/l$.

Na policitemia vera, a hidroxycarbamida deve ser iniciada com a dose de 15 – 20 mg/kg/dia. A dose de hidroxycarbamida deve ser ajustada individualmente para manter o hematócrito abaixo de 45 % e a contagem de plaquetas abaixo de $400 \times 10^9/l$. Isto consegue-se na maior parte dos doentes com doses diárias e contínuas de 500 a 1000 mg de hidroxycarbamida.

Se o hematócrito e a contagem de plaquetas puderem ser suficientemente controlados, a terapia pode prosseguir indefinidamente.

População pediátrica

Dada a raridade destas condições em crianças, não estão definidos regimes posológicos.

Idosos

Os doentes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos da hidroxycarbamida, podendo necessitar de um regime posológico mais baixo.

Compromisso das funções renal e/ou hepática

Não existem dados disponíveis. Não é possível fazer recomendações posológicas sobre doentes com compromisso das funções renal e/ou hepática (ver secção 4.4).

Modo de administração

As cápsulas devem ser engolidas inteiras, não sendo permitido que se desintegram na boca.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Em caso de ocorrência de hipersensibilidade à Hydroxyurea medac, a terapia deve ser interrompida.
- Depressão grave da medula óssea, leucocitopenia ($< 2,5 \times 10^9$ leucócitos/l), trombocitopenia ($< 100 \times 10^9$ plaquetas/l) ou anemia grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A hidroxycarbamida pode provocar depressão da medula óssea, ocorrendo leucopenia como o primeiro e o mais frequente sinal. A trombocitopenia e a anemia ocorrem menos frequentemente e raramente sem serem precedidas de leucopenia. Devem ser realizadas contagens sanguíneas completas, incluindo a determinação do nível de hemoglobina, contagens leucocitárias totais diferenciais e contagens de plaquetas, com regularidade, incluindo após ter sido determinada a melhor dose individual. O intervalo de controlo deve ser individualizado, mas normalmente é de uma vez por semana. No caso da contagem de glóbulos brancos descer abaixo de $2,5 \times 10^9/l$, ou da contagem de plaquetas descer abaixo de $100 \times 10^9/l$, a terapia deve ser interrompida até as contagens subirem significativamente para o normal (ver secção 4.2).

No caso de anemia antes ou durante o tratamento, os glóbulos vermelhos do sangue podem ser substituídos em caso de necessidade. Muitas vezes no início da terapia com hidroxycarbamida ocorre eritropoiese megaloblástica, a qual é autolimitante. A alteração morfológica é semelhante à anemia perniciosa, não está relacionada com deficiências de vitamina B₁₂ nem de ácido fólico. Foram relatados casos de anemia hemolítica em doentes submetidos a tratamento com hidroxycarbamida para doenças mieloproliferativas. Os doentes que desenvolverem anemia grave devem ser submetidos a testes laboratoriais para avaliar a hemólise. Caso seja estabelecido um diagnóstico de anemia hemolítica, a hidroxycarbamida deve ser interrompida.

Durante a terapia com Hydroxyurea medac devem ser realizadas monitorizações frequentes das contagens sanguíneas, assim como das funções hepática e renal. A experiência com doentes com diminuição das funções renal e/ou hepática é limitada. Por conseguinte, devem ser tomadas precauções no tratamento desses doentes, sobretudo no início da terapia.

Nos doentes que recebem tratamento a longo prazo com hidroxycarbamida para perturbações mieloproliferativas tais como policitemia vera e trombocitemia, pode desenvolver-se leucemia secundária. Atualmente desconhece-se até que ponto isto se relaciona com a doença subjacente ou com o tratamento.

Foram notificados casos de cancro de pele em doentes a receber tratamento de longa duração com hidroxycarbamida. Os doentes devem ser aconselhados a proteger a pele contra a exposição solar. Além disso, os doentes devem fazer o autoexame da pele durante o tratamento e após a descontinuação da terapêutica com hidroxycarbamida e devem ser rastreados quanto a doenças malignas secundárias nas consultas de seguimento de rotina.

A hidroxycarbamida pode induzir úlceras dolorosas nas pernas, que de modo geral são difíceis de tratar e requerem a cessação da terapia. A interrupção da hidroxycarbamida normalmente conduz à resolução lenta das úlceras durante algumas semanas.

Ocorreram toxicidades vasculíticas cutâneas, incluindo ulcerações vasculíticas e gangrena, em doentes com distúrbios mieloproliferativos durante a terapêutica com hidroxycarbamida. O risco de toxicidades vasculíticas aumenta em doentes sujeitos a uma terapêutica anterior ou concomitante com interferão. Devido aos resultados clínicos potencialmente graves para as úlceras vasculíticas cutâneas, notificadas em doentes com doença mieloproliferativa, a hidroxycarbamida deve ser descontinuada, caso surjam ulcerações vasculíticas cutâneas, e deve ser iniciado um tratamento com medicamentos citorredutores alternativos, como indicado.

Foram comunicados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo fibrose pulmonar, infiltração pulmonar, pneumonite e alveolite/alveolite alérgica em doentes tratados para neoplasia mieloproliferativa e que podem estar associados a um resultado fatal. Os doentes que desenvolvam pirexia, tosse, dispneia ou outros sintomas respiratórios devem ser monitorizados rigorosamente, investigados e tratados. A descontinuação imediata da hidroxycarbamida e o tratamento com corticosteroides parecem estar associados à resolução dos acontecimentos pulmonares (ver secção 4.8).

A possibilidade de um aumento do ácido úrico sérico, resultando no desenvolvimento de gota ou, no pior caso, nefropatia por ácido úrico, deve ser levada em consideração nos doentes tratados com hidroxycarbamida, especialmente quando é utilizada com outros agentes citotóxicos. Por conseguinte, é importante monitorizar os níveis de ácido úrico regularmente. Os doentes devem ser instruídos para beberem abundantemente.

Interferência com testes de laboratório

Um estudo publicado demonstrou aumentos nos valores laboratoriais de ureia, ácido úrico (5 – 9%) e ácido láctico (6 – 11%) medidos em ensaios enzimáticos *in vitro*, na presença de hidroxycarbamida (0,1 – 1 mM), indicando uma interferência analítica. Desconhece-se a relevância clínica destes resultados.

A associação de hidroxycarbamida com os nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTI) pode aumentar o risco de efeitos secundários dos NRTI, ver também a secção 4.5.

A hidroxycarbamida pode ser genotóxica. Por conseguinte, durante o tratamento, bem como nos três meses após a cessação da terapia, é aconselhável que os homens tomem medidas contraceptivas seguras. Antes do início da terapia devem ser informados sobre a possibilidade de conservação de esperma.

Não deve ser administrada Hydroxyurea medac a doentes grávidas nem a mães durante o aleitamento, a menos que os benefícios ultrapassem os possíveis perigos (ver secção 4.6).

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Vacinações

A utilização concomitante de Hydroxyurea medac com uma vacina de vírus vivo pode potenciar a replicação do vírus da vacina e/ou pode aumentar algumas das reações adversas causadas pelo vírus da vacina porque os mecanismos normais de defesa podem ser suprimidos pela hidroxycarbamida. A vacinação com uma vacina viva num doente que está a tomar Hydroxyurea medac pode resultar numa infeção grave. A resposta do doente por anticorpos a vacinas pode estar diminuída. A utilização de vacinas vivas deve ser evitada durante o tratamento e durante pelo menos seis meses após ter terminado o tratamento e após ter sido consultado um especialista (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A hidroxycarbamida deve ser administrada com precaução a doentes com radioterapia prévia ou concomitante ou terapia citotóxica. Nestes casos os doentes tem um risco maior de desenvolver depressão da função da medula óssea, irritação gástrica e mucosite (mais grave e numa frequência mais alta). Para além disso, pode ocorrer uma exacerbação do eritema causado por irradiação prévia ou simultânea.

Estudos *in vitro* demonstraram a capacidade da hidroxycarbamida para melhorar a citotoxicidade dos ara-C e das fluoropirimidinas.

A hidroxycarbamida pode aumentar a ação antirretroviral dos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa como a didanosina e a estavudina. A hidroxycarbamida inibe a síntese do ADN do VIH e a sua replicação diminuindo a quantidade de desoxinucleótidos intracelulares. Os doentes tratados com hidroxycarbamida em associação com didanosina, estavudina e indinavir no estudo ACTG 5025 apresentaram uma mediana do declínio nas células CD4 de aproximadamente 100/mm³. A hidroxycarbamida também pode aumentar os efeitos secundários potenciais dos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa como a hepatotoxicidade, a pancreatite e a neuropatia periférica (ver secção 4.8).

Vacinações

Existe um maior risco de infeções graves ou fatais com a utilização concomitante de vacinas vivas. Não se recomendam vacinas vivas em doentes imunossuprimidos (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A hidroxycarbamida pode ser um agente mutagénico potente. Estudos com animais com hidroxycarbamida indicaram aumento da incidência de defeitos congénitos (ver secção 5.3). Hydroxyurea medac não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com hidroxycarbamida. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes antes do início e durante o tratamento com hidroxycarbamida. Em caso de ocorrência de gravidez durante o tratamento, deve ser considerada a possibilidade da consulta de genética. A hidroxycarbamida atravessa a placenta.

Amamentação

Hydroxyurea medac é excretada no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes causadas pela hidroxycarbamida, deve ser tomada uma decisão quanto à descontinuação

da amamentação ou a descontinuação de Hydroxyurea medac, levando em conta a importância do fármaco para a mãe.

Fertilidade

A hidroxycarbamida pode ser genotóxica, por conseguinte, recomenda-se uma consulta de genética no caso de uma doente pretender engravidar após uma terapia com hidroxycarbamida.

Os homens em terapia são aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante, e pelo menos 3 meses após a terapia. Antes do início da terapia devem ser informados da possibilidade de conservação de esperma. A fertilidade nos homens pode ser afetada pelo tratamento. Observou-se muito frequentemente oligospermia e azoospermia reversíveis.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade para reagir pode estar diminuída durante o tratamento com Hydroxyurea medac. Isto deve ser tomado em consideração sempre que é necessária mais atenção, por exemplo, durante a condução e utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A depressão da medula óssea constitui a toxicidade limitadora da dose. Os efeitos gastrointestinais secundários são comuns, mas raramente requerem redução da dose ou cessação do tratamento.

A frequência dos efeitos adversos é classificada da seguinte forma: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Infeções e infestações	Raros Gangrena
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Frequentes Cancro de pele (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes Depressão da medula óssea diminuição dos linfócitos CD4, leucocitopenia, anemia, trombocitopenia Frequentes Megaloblastose Desconhecido Anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário	Raros Reação de hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes Anorexia Raros Síndrome da lise tumoral Desconhecido Hipercaliemia

Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes Alucinações, desorientação
Doenças do sistema nervoso	Frequentes Neuropatia periférica ¹ , sonolência, aras perturbações neurológicas, incluindo cefaleia, tonturas e convulsão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes Fibrose pulmonar, edema pulmonar, reações pulmonares agudas consistindo de infiltrados pulmonares difusos, febre e dispneia Desconhecido Doença pulmonar intersticial, pneumonite, alveolite, alveolite alérgica, tosse
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Pancreatite ¹ , náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, estomatite, mucosite, desconforto estomacal, dispepsia, dor abdominal, melena
Afeções hepatobiliares	Frequentes Hepatotoxicidade ¹ , aumento das enzimas hepáticas, colestase, hepatite Pouco frequentes Bilirrubinemia aumentada
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes Úlceras cutâneas (especialmente úlceras nas pernas), vasculite cutânea, prurido, pápulas violeta, alterações cutâneas do tipo dermatomiosite, alopecia, erupção cutânea maculopapular, exfoliação cutânea, atrofia cutânea, eritema (p. ex., eritema facial, eritema acral), hiperpigmentação cutânea, afeção das unhas (p. ex., pigmentação das unhas, atrofia das unhas) Pouco frequentes Queratose actínica Muitos raros Lúpus eritematoso sistémico e cutâneo Desconhecido Pele seca
Doenças renais e urinárias	Muito frequentes Disúria, diminuição passageira da função renal tubular acompanhada de uricemia aumentada, ureia no sangue aumentada e creatininemia aumentada Muitos raros Compromisso renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Muito frequentes Azoospermia, oligospermia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Febre do fármaco, astenia, arrepios, mal-estar geral

¹ Foram notificados casos fatais e não fatais de pancreatite e hepatotoxicidade e neuropatia grave em doentes infetados com VIH, que foram tratados com hidroxycarbamida em associação com agentes antirretrovirais, em especial didanosina mais estavudina.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)

Nos doentes que recebem tratamento a longo prazo com hidroxycarbamida para perturbações mieloproliferativas, como a policitemia vera e a trombocitemia, pode desenvolver-se leucemia secundária. Atualmente desconhece-se até que ponto isto se relaciona com a doença subjacente ou com o tratamento com hidroxycarbamida.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Na terapia com hidroxycarbamida pode ocorrer megaloblastose, que não responde ao tratamento com ácido fólico nem com B₁₂.

No entanto quando a terapia é interrompida a supressão da medula óssea cede.

A hidroxycarbamida pode reduzir a depuração do ferro plasmático e a utilização de ferro pelos eritrócitos. No entanto, parece não alterar o tempo de sobrevivência dos glóbulos vermelhos.

Doenças do sistema imunitário

Reações de hipersensibilidade: foi notificada febre alta (>39 °C) com necessidade de hospitalização em alguns casos concomitantemente com manifestações gastrointestinais, pulmonares, musculoesqueléticas, hepatobiliares, dermatológicas ou cardiovasculares. O aparecimento ocorreu, normalmente, nas 6 semanas seguintes ao início e resolveu-se rapidamente após a descontinuação da hidroxycarbamida. Com a repetição da administração, a febre voltou a ocorrer no prazo de 24 horas.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Foram observados casos de hiponatremia durante a farmacovigilância pós comercialização.

Doenças gastrointestinais

De modo geral a aflição gástrica grave (náusea, emese, anorexia) resultante da terapia combinada de hidroxycarbamida e de radiação pode ser controlada pela interrupção temporária da administração de hidroxycarbamida.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

A hidroxycarbamida pode agravar a inflamação das membranas mucosas secundária à radiação. Pode provocar o reaparecimento do eritema e de hiperpigmentação em tecidos anteriormente irradiados. Observaram-se eritema, atrofia cutânea e da unha, exfoliação cutânea, pápulas violeta, alopecia, alterações cutâneas do tipo dermatomiosite, queratose actínica, úlceras cutâneas (especialmente úlceras nas pernas), vasculite cutânea, prurido, hiperpigmentação cutânea e das unhas e pele seca, parte dos quais após anos de terapia de longa duração de manutenção diária com hidroxycarbamida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

spc (PT) Hydroxyurea medac 500 mg hard capsule

National version: 12/2021

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram observados sintomas mucocutâneos agudos em doentes que receberam doses de hidroxycarbamida várias vezes superiores à dose recomendada. Também foram observados dor, eritema violeta, edema nas palmas e solas seguido de escamação das mãos e pés, hiperpigmentação generalizada grave da pele e estomatite.

O tratamento imediato consiste em lavagem gástrica, seguida de cuidados de assistência e monitorização do sistema hematopoiético.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.9 – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Outros citotóxicos.

Código ATC: L01XX05

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação exato da hidroxycarbamida é desconhecido. O efeito mais importante da hidroxycarbamida parece ser o bloqueio do sistema de redutase de ribonucleotídeos, que resulta na inibição da síntese de ADN. Normalmente a resistência celular é causada por níveis superiores de redutase dos ribonucleotídeos, em resultado da amplificação genética.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As informações farmacocinéticas são escassas. A hidroxycarbamida é bem absorvida e a biodisponibilidade oral é completa. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas 0,5 a 2 horas após a administração oral.

Distribuição

A hidroxycarbamida atravessa a barreira hematoencefálica.

Biotransformação

O metabolismo da hidroxycarbamida ainda não foi suficientemente estudado no ser humano.

Eliminação

A hidroxycarbamida é parcialmente eliminada por excreção renal. A contribuição desta via de eliminação para a eliminação total da hidroxycarbamida não é clara, pois as frações da dose administrada recuperadas na urina estiveram entre 9 e 95 %.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Em estudos em animais observaram-se efeitos tóxicos tais como danos na medula óssea, atrofia linfóide do baço e alterações degenerativas no epitélio dos intestinos delgado e grosso. Deve considerar-se o risco potencial de efeitos idênticos no ser humano.

Toxicidade reprodutiva

A teratogenicidade da hidroxycarbamida foi demonstrada em muitas espécies, incluindo o rato, o ratinho e o coelho. A grande variedade de efeitos teratogênicos foi desde morte de uma grande proporção de embriões até deformações dos membros, defeitos neurais e mesmo efeitos comportamentais.

A hidroxycarbamida afetou, além disso, a espermatogênese e a motilidade espermática dos ratinhos após a administração repetida.

Genotoxicidade

A hidroxycarbamida apresentou propriedades genotóxicas em sistemas de teste convencionais.

Carcinogenicidade

As informações pré-clínicas sobre o potencial carcinogênico da hidroxycarbamida são escassas. Um estudo de 12 meses com ratinhos no qual se averiguou a ocorrência de tumores pulmonares não revelou qualquer potencial carcinogênico da hidroxycarbamida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula: citrato de cálcio, citrato dissódico, estearato de magnésio, lactose monohidratada

Invólucro da cápsula: dióxido de titânio (E 171), gelatina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas estão acondicionadas em blisters de Al e PVC/PVDC opacificados com dióxido de titânio.

Apresentações disponíveis: 50 e 100 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Devem ser considerados procedimentos para a manipulação e eliminação adequadas de medicamentos anticancerígenos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 3542487 – 50 cápsulas
N.º de registo: 3542586 – 100 unidades

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de março de 2001
Data da última renovação: 24 de setembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2021