

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Salazopirina EN 500 mg comprimido gastrorresistente

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada comprimido gastrorresistente contém 500 mg de sulfassalazina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Comprimido amarelo-alaranjado, elíptico, convexo, gravado numa das faces com as letras “KPh” e na outra face com o número "102".

Informações clínicas

Indicações terapêuticas

Tratamento de doenças inflamatórias do intestino (ex: colite ulcerosa, doença de Crohn).

Tratamento da artrite reumatoide no adulto, artrite reumatoide juvenil pauciarticular e poliarticular.

Posologia e modo de administração

A dose de sulfassalazina deve ser ajustada individualmente de acordo com a tolerabilidade do doente e resposta ao tratamento.

Os comprimidos gastrorresistentes devem ser engolidos inteiros, de preferência após as refeições e não devem ser quebrados ou esmagados.

Tratamento de doenças inflamatórias do intestino

Adultos (incluindo idosos):

Doença ativa: iniciar a terapêutica com 1 a 2 g/dia, em 3 ou mais doses repartidas uniformemente. Aumentar gradualmente para 3 a 8 g/dia.

Manutenção da remissão: 2 a 3 g/dia em 3 ou mais doses repartidas uniformemente.

População pediátrica (crianças de 6 anos ou mais):

Doença ativa: 40 a 150 mg/kg/dia, em 3 ou mais doses divididas uniformemente.

Manutenção da remissão: 20 a 75 mg /kg/dia, em 3 ou mais doses divididas uniformemente.

Tratamento da artrite reumatoide no adulto e artrite reumatoide juvenil pauciarticular e poliarticular

Adultos (incluindo idosos):

A dose inicial é de 500 mg/dia, aumentando em 500 mg por semana até atingir 2 g/dia, administrada em 2 a 4 doses. Em alguns doentes, pode ser necessário o tratamento durante 12 semanas antes de se notar o benefício clínico. A dose diária pode ser aumentada para 3 g, se a resposta clínica após 12 semanas for inadequada, no entanto, recomenda-se uma monitorização cuidadosa para doses superiores a 2 g/dia.

População pediátrica (crianças de 6 anos ou mais):

30 a 75 mg/kg/dia dividido em duas doses iguais. Tipicamente, a dose máxima é de 2 g/dia. Para reduzir a possível intolerância gastrointestinal, iniciar com um quarto a um terço da dose de manutenção planeada e aumentar semanalmente até atingir a dose de manutenção num mês (ver secção 4.4.).

Insuficiência renal

Na insuficiência renal a dose de sulfamidas deve ser ajustada, de acordo com a depuração da creatinina, porque a sua semivida está aumentada. Contudo, não estão determinadas as doses específicas de sulfamidas nestas situações. Na insuficiência renal, apenas se recomenda a administração de Salazopirina EN após cuidada avaliação clínica. Não há informação específica sobre a remoção por hemodiálise do fármaco ou dos seus metabolitos. Contudo, os seus baixos pesos moleculares parecem poder facilitar a remoção do fármaco com esta técnica.

Insuficiência hepática

Na insuficiência hepática não estão determinadas as doses específicas de sulfamidas. Apenas se recomenda a administração de Salazopirina EN após cuidada avaliação clínica.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, bem como às sulfonamidas ou salicilatos.
- A Salazopirina EN é contraindicada em doentes com porfíria

Advertências e precauções especiais de utilização

Antes de iniciar o tratamento com sulfassalazina devem ser realizado um hemograma completo, incluindo contagem diferencial de células brancas e testes de função hepática, e a cada 2 semanas durante os primeiros três meses de tratamento. Durante o segundo trimestre, os mesmos testes devem ser realizados, uma vez por mês e, posteriormente, uma vez a cada três meses, e como indicado clinicamente. A avaliação da função renal (incluindo análise à urina) deve ser realizada em todos os doentes inicialmente e, pelo menos, mensalmente durante os primeiros três meses de tratamento. Depois disso, a monitorização deve ser realizada como indicado clinicamente. A presença de sinais clínicos, tais como dor de garganta, febre, palidez, púrpura ou icterícia durante o tratamento com sulfassalazina pode

indicar mielossupressão, hemólise, ou hepatotoxicidade. Interromper o tratamento com sulfassalazina enquanto se aguardam os resultados das análises ao sangue.

A sulfassalazina não deve ser administrada a doentes com compromisso da função hepática ou renal ou com discrasias sanguíneas, a menos que o potencial benefício justifique o risco.

A sulfassalazina deve ser administrada com precaução em doentes com alergia severa ou asma brônquica.

Foram notificadas muito raramente reações cutâneas graves e potencialmente fatais de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e dermatite exfoliativa com o uso de sulfassalazina.

Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas das reações cutâneas e devem ser atentamente monitorizados. O risco de ocorrência de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET) é maior durante as primeiras semanas de tratamento.

Se existirem sinais ou sintomas de SSJ ou de NET (ex.: erupção cutânea progressiva, frequentemente com bolhas ou lesões mucosas), o tratamento com Salazopirina EN deve ser descontinuado.

O diagnóstico precoce e a descontinuação imediata do medicamento suspeito permitem a obtenção de melhores resultados na abordagem de SSJ e de NET. A descontinuação precoce está associada a um melhor prognóstico.

Se o doente tiver desenvolvido SSJ ou NET com o uso de sulfassalazina, esta não deve ser reiniciada em qualquer circunstância.

Reações de hipersensibilidade sistémicas graves, com risco de vida, tais como erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) têm sido relatados em doentes que tomam vários medicamentos, incluindo sulfassalazina. É importante notar que as manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes, mesmo que a erupção não seja evidente. Se estes sinais ou sintomas estiverem presentes, o doente deve ser avaliado imediatamente. A sulfassalazina deve ser interrompida se uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas não puder ser estabelecida.

A utilização em crianças com aparecimento de artrite reumatoide juvenil pode resultar numa reação de tipo doença do soro; portanto, a sulfassalazina não é recomendada nestes doentes.

A sulfassalazina oral inibe a absorção e metabolismo do ácido fólico e pode causar deficiência de ácido fólico (ver seção 4.6.), resultando potencialmente em doenças do sangue graves (por exemplo macrocitose e pancitopenia

A sulfassalazina, tal como outras sulfonamidas, pode causar hemólise em doentes com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD).

Uma vez que a sulfassalazina causa cristalúria e formação de cálculos nos rins, a ingestão adequada de líquidos deve ser mantida.

Podem ocorrer oligospermia e infertilidade em homens tratados com sulfassalazina. A descontinuação do tratamento parece reverter estes efeitos dentro de 2 a 3 meses.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tem sido relatada uma absorção reduzida de digoxina, resultando em níveis séricos não terapêuticos, quando usada concomitantemente com a sulfassalazina oral.

Foram relatados supressão da medula óssea e leucopenia, devido à inibição da tiopurina metiltransferase - TPMT, quando a tiopurina 6-mercaptopurina ou o seu pró-fármaco, azatioprina foram utilizados concomitantemente com a sulfassalazina.

A coadministração de sulfassalazina oral e metotrexato em doentes com artrite reumatoide, não alterou a disposição farmacocinética dos fármacos. No entanto, foi relatado um aumento da incidência de eventos adversos gastrointestinais, principalmente náuseas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos de reprodução em ratos e coelhos não revelaram evidência de danos para o feto. A sulfassalazina oral inibe a absorção e metabolismo do ácido fólico e pode causar deficiência de ácido fólico (ver Secção 4.4). Há relatos de bebês com defeitos do tubo neural, de mães que foram expostas a sulfassalazina durante a gravidez, embora o papel da sulfassalazina nestes defeitos não tenha sido estabelecido. Dado que a possibilidade de causar dano não pode ser completamente afastada, a sulfassalazina só deverá ser utilizada durante a gravidez, se estritamente necessário.

Amamentação

A sulfassalazina e a sulfapiridina encontram-se no leite materno em níveis baixos. É necessária precaução, especialmente na amamentação de bebês prematuros ou com deficiência em G-6-PD. Há relatos de sangue nas fezes ou diarreia em crianças amamentadas por mães a fazer sulfassalazina. Nos casos em que o evento foi relatado, o sangue nas fezes ou a diarreia foram resolvidos na criança após a descontinuação de sulfassalazina na mãe.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O efeito da sulfassalazina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas não foi avaliado sistematicamente.

4.8 Efeitos indesejáveis

A Salazopirina EN, por ação das enzimas bacterianas do cólon, é clivada em sulfapiridina e ácido-5-aminosalicílico (mesalazina). Qualquer destes metabolitos pode ser causador de efeitos adversos. A sulfapiridina é absorvida, metabolizada e excretada na urina. Observou-se uma associação entre a concentração sérica de sulfapiridina e o aparecimento de reações tóxicas, particularmente nos acetiladores lentos. Recomenda-se, neste grupo de doentes, não ultrapassar a dose total de 2,5 – 3 g/dia.

No caso de doença intestinal, por vezes é difícil detetar os efeitos secundários, dado que esses sintomas muitas vezes se confundem com os da patologia intestinal subjacente.

O risco de efeitos secundários do foro hematológico é superior nos doentes com artrite reumatoide, quando comparados com os doentes do foro intestinal.

Alguns efeitos secundários dependem da dose e podem desaparecer reduzindo a dosagem, ou suspendendo temporariamente a terapêutica.

De um modo geral 75% dos efeitos secundários ocorrem durante os primeiros três meses de tratamento e podem agrupar-se conforme a frequência:

Categorias de frequência: 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)

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Desconhecida	Meningite asséptica, Colite pseudomembranosa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequente	Leucopenia
	Pouco frequente	Trombocitopenia**
	Desconhecida	Pancitopenia, Agranulocitose, Anemia aplástica, Anemia hemolítica, Macrocitose, Anemia megaloblástica
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida	Anafilaxia*, Doença do soro
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequente	Perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequente	Depressão
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Tonturas, Cefaleia, Alterações do paladar
	Desconhecida	Encefalopatia, Neuropatia periférica, Alteração do olfato
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequente	Acufenos (Tinnitus)
Cardiopatias	Desconhecida	Pericardite, Cianose
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Tosse
	Pouco frequente	Dispneia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconhecida	Doença pulmonar intersticial*, Infiltração eosinofílica, Alveolite fibrosante
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	Sofrimento epigástrico, Nausea
	Frequente	Dor abdominal, Diarreia*, Vômitos*
	Desconhecida	Agravamento da colite ulcerosa*, Pancreatite

Afeções hepatobiliares	Desconhecida	Insuficiência hepática *, Hepatite fulminante*, Hepatite**
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Prurido
	Pouco frequente	Alopecia, Urticária
	Desconhecida	Erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)* e **, Necrólise epidérmica (síndrome de Lyell's)**, Síndrome de Stevens-Johnson **, Exantema, Dermatite exfoliativa **, Angioedema*, Pustuloderma tóxica, Líquen plano, Fotossensibilidade, Eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	Artralgia
	Desconhecida	Lúpus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjogren's
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	Proteinúria
	Desconhecida	Síndrome nefrótico, Nefrite intersticial, Hematúria, Cristalúria**
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecida	Oligospermia reversível**
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Febre
	Pouco frequente	Edema facial
	Desconhecida	Coloração amarela da pele e fluídos corporais*
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequente	Elevação das enzimas hepáticas
	Desconhecida	Indução de autoanticorpos
* reação adversa identificada na pós-comercialização		
** ver secção 4.4		

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.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 SOBREDOSAGEM

Os sintomas mais comuns de sobredosagem semelhantes a outras sulfonamidas incluem náuseas e vómitos. Os doentes com comprometimento da função renal têm maior risco de

toxicidade grave. O tratamento é sintomático e deve ser de suporte, incluindo a alcalinização da urina. Os doentes devem ser observados para o desenvolvimento de metemoglobinemia ou sulfahemoglobinemia. Se isso ocorrer, tratar de forma apropriada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

A Salazopirina EN inclui-se em dois grupos farmacoterapêuticos diferentes consoante a ação que se pretende:

Grupo farmacoterapêutico: 6.8 - Aparelho digestivo. Anti-inflamatórios intestinais

Grupo farmacoterapêutico: 9.2 – Aparelho locomotor. Modificadores da evolução da doença reumatisal, código ATC: A07EC01

A Salazopirina EN (sulfassalazina) é um conjugado de ácido-5-aminosalicílico (5ASA ou mesalazina, análogo do ácido salicílico) e de sulfapiridina (uma sulfonamida). A sulfassalazina é absorvida no intestino delgado, excretada na bÍlis e transportada até ao cólon. AÍ, por ação das enzimas bacterianas (azoreductases), é clivada em sulfapiridina e ácido-5-aminosalicílico.

Na doença intestinal, a molécula clinicamente ativa é o 5ASA. Na artrite reumatoide, tanto a sulfassalazina como a sulfapiridina têm efeitos clÍnicos benéficos. A sulfapiridina parece ser a responsável por uma grande parte dos efeitos secundários relatados com a utilização da sulfassalazina.

Efeitos farmacodinâmicos

O modo de ação de sulfassalazina (SSZ) ou dos seus metabolitos, ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) e sulfapiridina (SP), ainda está em investigação, mas pode estar relacionado com as propriedades anti-inflamatórias e/ou imunomoduladoras que têm sido observadas em animais e em modelos in vitro, com a sua afinidade para o tecido conjuntivo e/ou com a concentração relativamente elevada que atinge nos fluidos serosos, fÍgado e paredes do intestino, como demonstrado em estudos autorradiográficos em animais. Na colite ulcerosa, os estudos clÍnicos que utilizam a administração rectal de SSZ, SP e o 5-ASA têm indicado que a principal ação terapêutica pode residir na fração 5-ASA. A contribuição relativa do fármaco e seus principais metabolitos na artrite reumatoide é desconhecida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os estudos in vivo têm indicado que a biodisponibilidade absoluta da sulfassalazina administrada oralmente é inferior a 15% para o fármaco original. No intestino, a sulfassalazina (SSZ) é metabolizada pelas bactérias intestinais em sulfapiridina (SP) e 5-ASA. A sulfapiridina é relativamente bem absorvida a partir do intestino e altamente metabolizada, ao passo que o 5-ASA é muito menos bem absorvido.

O tempo necessário para a obtenção de resposta clÍnica é na doença intestinal, 3 a 4 semanas e, na artrite reumatoide, cerca de 9 semanas. Os níveis séricos de sulfassalazina e dos seus metabolitos não têm relação com a eficácia clÍnica na artrite reumatoide.

Absorção: Após a administração oral de 1 g de sulfassalazina a 9 homens saudáveis, menos de 15% de uma dose de sulfassalazina é absorvida como fármaco original. Têm sido encontradas concentrações séricas detetáveis de sulfassalazina em indivíduos saudáveis, 90 minutos após a administração. As concentrações máximas de sulfassalazina ocorrem entre 3 a 12 horas após a administração, com o pico de concentração média (6 microgramas/ml) a ocorrer em 6 horas.

Em comparação, o pico plasmático de SP e 5-ASA ocorre cerca de 10 horas após a administração. Este maior tempo de pico é indicativo de trânsito gastrointestinal para o intestino baixo, onde o metabolismo mediado por bactérias ocorre. A SP aparentemente é bem absorvida a partir do cólon, com uma biodisponibilidade estimada de 60%. Neste mesmo estudo, o 5-ASA é muito menos bem absorvido a partir do trato gastrointestinal, com uma biodisponibilidade estimada entre 10% e 30%.

Níveis séricos de sulfapiridina superiores a 50 microgramas/ml podem induzir toxicidade (anorexia, náuseas, vômitos e cólicas abdominais).

Cerca de 1/3 da dose de sulfassalazina é absorvida pelo intestino delgado, a maior parte da qual é excretada pela bÍlis, formando um ciclo entero-hepático.

Distribuição: Após a injeção intravenosa, o volume calculado de distribuição (V_{dss}) para a SSZ foi de $7,5 \pm 1,6$ L. A SSZ liga-se altamente à albumina (> 99,3%), enquanto a ligação da SP à albumina é de apenas cerca de 70%. A ligação da acetilsulfapiridina (AcSP), o principal metabolito da SP, às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90%.

A sulfassalazina tem especial afinidade para o tecido sinovial. No líquido sinovial, a sulfassalazina e a sulfapiridina existem em concentrações ligeiramente abaixo das plasmáticas.

Biotransformação: Como mencionado acima, a SSZ é metabolizada pelas bactérias intestinais em SP e 5-ASA. Aproximadamente 15% de uma dose de SSZ é absorvida como fármaco original e é metabolizado em certa medida no fígado em SP e 5-ASA. O tempo de semivida plasmático observado para a SSZ intravenosa é de $7,6 \pm 3,4$ horas. A principal via de metabolismo da SP é a acetilação para formar a AcSP. A taxa de metabolismo da sulfapiridina em AcSP depende do fenótipo acetilador. Em acetiladores rápidos, a semivida plasmática média da sulfapiridina é de 10,4 horas, enquanto em acetiladores lentos, é de 14,8 horas. A SP também pode ser metabolizada em 5-hidroxi-sulfapiridina (SPOH) e em N-acetil-5-hidroxi-sulfapiridina. O 5-ASA é metabolizado principalmente no fígado e no intestino em ácido N-acetil-5-aminosalicílico por uma via de acetilação não-dependente do fenótipo acetilador. Devido aos baixos níveis plasmáticos produzidos pelo 5-ASA após a administração oral, não é possível estimar a sua semivida plasmática.

Eliminação: A SP e o 5-ASA absorvidos e os seus metabolitos são essencialmente eliminados na urina, ou como metabolitos livres ou como conjugados glucuronídeos. A maior parte do 5-ASA permanece dentro do lúmen do cólon e é excretado na forma de 5-ASA e acetil-5-ASA com as fezes. A depuração calculada de sulfassalazina após a administração intravenosa foi de 1 L / h. A depuração renal foi estimada em 37% da depuração total.

Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados durante dois anos estudos de carcinogenicidade oral em ratos F344 / N e ratinhos B6C3F1 machos e fêmeas. A sulfassalazina foi testada com doses de 84 (496 mg/m²), 168 (991 mg/m²) e 337,5 (1991 mg/m²) mg/kg/dia em ratos. Observou-se um

aumento estatisticamente significativo na incidência de papilomas de células de transição da bexiga em ratos macho. Dois ratos fêmea (4%) da dose de 337,5 mg/kg apresentaram papilomas de células de transição do rim. O aumento da incidência de neoplasmas na bexiga e nos rins de ratos também foi associado a um aumento na formação de cálculos renais e hiperplasia de células de transição do epitélio. Para o estudo nos ratinhos, a sulfassalazina foi testada com 675 (2025 mg/m²), 1350 (4050 mg/m²) e 2700 (8100 mg/m²) mg/kg/dia. A incidência de adenoma hepatocelular ou carcinoma em ratos machos e fêmeas tratados foi significativamente maior em todas as doses testadas do que no grupo controle.

A sulfassalazina não mostrou mutagenicidade no ensaio de mutação bacteriana reversa (teste de Ames) ou no ensaio de células de linfoma de ratinho L51784 no gene HGPRT. No entanto, a sulfassalazina mostrou uma resposta mutagênica equívoca nos ensaios em micronúcleos da medula óssea de ratinho e rato e sangue periférico de rato e nos ensaios de troca entre cromátídeos irmãos, aberração cromossômica e ensaio em micronúcleos em linfócitos obtidos de seres humanos.

A diminuição da fertilidade masculina foi observada em estudos de reprodução, realizados em ratos, com uma dose de 800 mg/kg/dia (4800 mg/m²). Oligospermia e infertilidade têm sido descritas em homens tratados com sulfassalazina. A descontinuação do fármaco parece reverter estes efeitos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Monoestearato de glicerilo,
Cera branca de abelhas,
Cera de carnaúba,
Talco,
Polietilenoglicol 20000.
Estearato de magnésio,
Acetofalato de celulose,
Povidona,
Amido de milho pré-gelificado,
Propilenoglicol (E1520),
Sílica coloidal anidra.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente:

Embalagens contendo 20 ou 60 comprimidos gastrorresistente, em blisters de PVDC/Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S.A.
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3
2740-298 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº registo: 9895631 - 20 comprimidos gastrorresistentes, 500 mg, blisters de PVDC/Alu

Nº registo: 9895649 - 60 comprimidos gastrorresistentes, 500 mg, blisters de PVDC/Alu

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

Data da primeira autorização: 06 de abril de 1989

Data da última renovação: 06 de abril de 2004

DATA DA REVISÃO DO TEXTO