

## Editorial

A **contextualização** é essencial para a consolidação de uma suspeita de reacção adversa. Com frequência, quando o CNF (Centro Nacional de Farmacovigilância) contacta o notificador, o principal motivo prende-se com esclarecimentos sobre o contexto da ocorrência da potencial reacção por forma a melhor aferir da sua causalidade.

No doente infectado por VIH, por exemplo, conforme ilustra o artigo sobre interacções medicamentosas, a própria infecção subjacente, eventuais patologias oportunistas ou outras concomitantes, as circunstâncias da toma dos medicamentos, o tipo de regime multifármacos seleccionado etc..., são determinantes para a probabilidade de ocorrência de reacções adversas mais ou menos típicas, mais ou menos esperadas, mas em todo caso, altamente contextualizadas.

O doente tem o quê? O doente está a tomar o quê? O doente esteve a tomar previamente o quê e até quando? O doente expôs-se paralelamente ao quê (alimentos, produtos de ervanária, sol...)? Perguntas essenciais para contextualizar e melhor aferir a probabilidade de um determinado sinal ou sintoma ser uma reacção adversa medicamentosa.

## Zanamivir e Potencial Risco de Broncospasmo

O zanamivir é um medicamento administrado por via inalatória, aprovado na União Europeia em 1999, para o tratamento da infecção pelo vírus **Influenza tipo A e B**, em adultos e adolescentes (**≥ 12 anos**) que apresentem **sintomas típicos de infecção quando ocorram casos de gripe na comunidade**. Trata-se de um **inibidor selectivo da neuraminidase**, enzima viral que promove a libertação de partículas víricas recém-formadas nas células infectadas e que pode facilitar o acesso do vírus às superfícies celulares epiteliais através do muco, permitindo a infecção de outras células.

No último surto de gripe na Europa e América do Norte foram tratados com zanamivir cerca de 500.000 doentes, tendo sido notificados 17 casos de broncospasmo e/ou diminuição da função respiratória, alguns dos quais graves. Estes eventos adversos foram relatados raramente em doentes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e muito raramente em doentes sem patologia respiratória subjacente.

Embora seja difícil a determinação de causalidade destes eventos adversos dada a natureza da gripe, existe uma relação temporal compatível entre a deterioração aguda da função respiratória e a inalação de zanamivir, o que sugere que possam ser atribuídos à utilização deste medicamento. Assim, recomenda-se:

<i>Neste número</i>	
Editorial	p. 1
Zanamivir e potencial risco de broncospasmo	p. 1
Interacções medicamentosas no doente com infecção por VIH	p. 2
Levacetilmetadol e riscos cardiovasculares	p. 4
Fármacos em estudo	p. 4

Em última análise, cabe aos peritos do CNF estimar aquela probabilidade. **Ao notificador bastará tão só notificar com os dados de que dispõe, mesmo quando estes lhe pareçam muito escassos.** Ao CNF cabe fazer o resto e informá-lo das respectivas conclusões. **Notifique.**

→ **Os doentes que manifestem eventos adversos tais como broncospasmo e/ou diminuição da função respiratória deverão suspender a terapêutica com zanamivir e consultar o seu médico imediatamente.**

→ **Os doentes com asma e DPOC deverão ser informados do risco potencial de broncospasmo quando usarem zanamivir e aconselhados a ter disponível um broncodilatador de acção rápida.**

→ **Os doentes em terapêutica de manutenção com broncodilatadores deverão ser aconselhados a utilizar o broncodilatador antes de usar zanamivir.**

NOME COMERCIAL DE ZANAMIVIR COM AIM EM PORTUGAL: *Relenza*®.

### Como posso notificar uma reacção adversa?

✍ **impresso amarelo** (médicos) **ou azul** (farmacêuticos)

OU

✍ telefone: **21 798 71 40**

OU

✍ por fax: **21 798 71 55**

OU

✍ on-line em <http://www.infarmed.pt/areas/farmacovigilancia/corpo.html>

OU

✍ e-mail: **infarmed.cnf@infarmed.pt**

**FICHA TÉCNICA** **Director:** Dr. António Faria Vaz; **Editor:** Dr. Rui Pombal; **Corpo Redactorial:** Dr.ª Adriana Gamboa (AG), Dr.ª Anabela Lima (AL), Dr. António Lourenço (AN), Dr.ª Cristina Rocha (CR), Prof.ª Doutora Cristina Sampaio (CS), Dr.ª Fátima Canedo (FC), Dr.ª Fátima Vaz (FV), Prof. Doutor Jorge Polónia (JP), Dr.ª M. Rosário Pereira Rosa (RR), Dr. Pedro Marques da Silva (MS), Dr.ª Regina Carmona (RC), Prof. Doutor Vasco Maria (VM); **Conselho Consultivo:** Prof. Doutor J. M. G. Toscano Rico; Prof. Doutor Frederico José Teixeira; Prof. Doutor Jorge Gonçalves; Prof. Doutor J. M. de Sousa Pinto; Dr. J. C. F. Marinho Falcão; Prof.ª Doutora Rosário Brito Correia Lobato; **Redacção e Administração:** INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, N.º 53, 1700 Lisboa, Tel. 21 798 71 00, Fax. 21 798 73 16, correio electrónico: infarmed@infarmed.pt.; **Execução Gráfica:** GRÁFICA MAIADOURO; **Depósito Legal** n.º 115699/97. **ISSN** 0873-7118. **Tiragem:** 37.750 exs.

# Interacções Medicamentosas no Doente com Infecção por VIH

A infecção pelos vírus da imunodeficiência humana (VIH) causa uma disfunção imunitária que se reflecte em todos os sistemas de órgãos. Durante o curso da infecção por VIH os infectados poderão ser submetidos não só a diversos tipos de combinações de medicação antirretroviral, como também a várias formas de terapêutica profiláctica ou curativa de infecções oportunistas ou outras patologias associadas (ou independentes do VIH) que possam ocorrer.

A aplicação simultânea de **múltiplas terapias** pode resultar em diferentes formas de interacção medicamentosa. Será, ainda, importante realçar o caso especial dos infectados que consomem drogas recreativas, que podem apresentar interacções importantes com a restante medicação a que o doente está sujeito.

O sucesso da **terapêutica antirretroviral (ARVT)** na infecção por VIH depende de vários factores, destacando-se pela sua importância: a adesão à terapêutica por parte do doente, a eficácia intrínseca dos medicamentos e a capacidade de os fármacos atingirem o seu local de acção.

A primeira depende da compreensão por parte do doente dos benefícios potenciais da ARVT, sendo indispensável a sua educação no que respeita à razão e formas de controlo dos eventuais efeitos adversos da medicação, e da necessidade de cumprir os horários e jejuns eventuais. A eficácia intrínseca depende da história terapêutica do doente e do tipo de vírus com que foi infectado. A capacidade de actuação no receptor alvo depende de alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

É importante recordar as várias formas de biotransformação dos fármacos, as quais englobam diversos tipos de enzimas cuja actividade está dependente de factores genéticos (os mais importantes), ambientais e fisiológicos. **O complexo enzimático mais importante é sem dúvida o sistema monooxigenase Citocromo P450 (CYP 450):** um conjunto de proteínas lipossolúveis, contendo grupos heme, situado **na membrana do retículo endoplasmático de numerosos tecidos** e que cataliza uma grande variedade de reacções de oxidação e redução. Este conjunto encontra-se dividido em três famílias CYP1, CYP2 e CYP3 (contendo cerca de 26 isoenzimas), que são responsáveis pelas reacções de biotransformação da maioria dos compostos exógenos e de alguns produtos endógenos. A isoenzima mais importante é a **CYP3A**, que possui uma elevada expressão em tecidos extra-hepáticos. Este conjunto enzimático está sujeito, para além de polimorfismos genéticos condicionando a sua função, a processos de inibição e indução que irão afectar o seu desempenho.

**As interacções medicamentosas vão depender em grande parte da influência que os compostos administrados possuem sobre este sistema enzimático.**

**É de salientar que a maioria dos estudos de farmacocinética foram efectuados em indivíduos saudáveis ou infectados com o VIH mas assintomáticos ou sem critérios definidores de SIDA, sendo de esperar alterações nas pessoas com infecção avançada pelo VIH, especialmente nos doentes com patologia gastroenterológica.**

Até ao final de 1999, a Food and Drugs Administration (FDA) aprovou a comercialização de 14 **antirretrovirais** que, à excepção de dois (delavirdina e amprenavir), se encontram disponíveis no mercado português. Os fármacos disponíveis pertencem a três classes:

- **inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos (NRTi);**
- **inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleósidos (NNRTi);**
- **inibidores da protease (PI).**

A médio prazo estarão no mercado mundial **novos produtos** destas classes [ex. Lopinavir (ABT-378), Tipranavir (primeiro inibidor da protease não proteico a ser utilizado), Emtricitabina(FTC), Emivirina (MKC-422)], bem como produtos de novas classes terapêuticas: nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (tenofovir), inibidores da integrase (zintevir), inibidores da fusão (T20 e T1249) e antagonistas dos receptores das quininas (AMD-310).

Para além destes antirretrovirais, utiliza-se actualmente na prática clínica a **hidroxiureia** como potenciador de alguns NRTi, pois embora não tenha por si actividade antirretroviral, ao inibir a ribonucleótido reductase aumenta muito as concentrações intracelulares de trifosfato de ddI o que permite ultrapassar algum grau de resistência a este fármaco.

De uma forma geral as interacções interferem com as quatro etapas da farmacocinética : absorção, distribuição, metabolismo e eliminação.

A **absorção** dos fármacos vai influenciar a sua biodisponibilidade e vai depender de factores químicos (ex: pH do meio) e da metabolização intestinal (o citocromo P450 para além do fígado existe em vários tecidos, nomeadamente no intestino) e da acção de transportadores que causam o efluxo dos fármacos do interior das células (ex: glicoproteína P). Este tipo de transportadores é importante para a absorção intestinal de vários antirretrovirais e na passagem da barreira hematoencefálica.

A **distribuição** dos fármacos depende da sua polaridade (e portanto lipossolubilidade) indo influenciar posteriormente o seu ritmo de eliminação (fármacos lipossolúveis saem rapidamente do plasma para se depositarem no tecido adiposo e depois serem lentamente por ele libertados). A distribuição do fármaco após absorção por diferentes compartimentos no corpo com diferentes ritmos de eliminação do fármaco conduz a diferentes semividas.

A **metabolização** dos fármacos, que irá permitir a sua posterior **excreção** pelo rim ou vias biliares, vai depender de alguns sistemas enzimáticos sendo o mais importante o CYP 450.

As principais formas de interacção vão-se registar na absorção (interacção dos alimentos com os fármacos, ou alteração das propriedades físico-químicas do meio pelos fármacos, ou interacção com transportadores de membrana)

ou no metabolismo, sobretudo por acção sobre o complexo enzimático citocromo P450.

É também necessário salientar as **alterações farmacodinâmicas**, como a perturbação do processo de fosforilação dos derivados da adenosina com a utilização da zidovudina que provoca a ineficácia da estavudina quando utilizada após a primeira. Também importante como alteração farmacodinâmica é a possibilidade de indução de **resistências cruzadas** entre vários antirretrovirais da mesma classe terapêutica (mutações conferindo resistência de grupo) e as que apenas provocam resistência entre fármacos específicos, nomeadamente as resistências cruzadas entre os análogos da timidina e as de classe (NNRTi e inibidores da protease).

É ainda importante salientar os aspectos específicos do doente VIH, como por exemplo a desnutrição que condiciona **hipoalbuminemia**, com a consequente diminuição da captação proteica dos fármacos e aumento da quantidade livre e potencialmente tóxica, ou a existência de **má absorção** na sequência da enteropatia do VIH ou de processos oportunistas (infecções e tumores do intestino delgado).

A **interacção com fármacos não pertencentes ao grupo dos antirretrovirais** relaciona-se com a **sobreposição de efeitos adversos** (ex: neuropatia com ddI/ddC e isoniazida; mielotoxicidade com zidovudina e interferão, hidroxiureia, foscarnet, ganciclovir ou antraciclina; risco de pancreatite com ddI/ddC/d4T e pentamidina), ou com a **inibição/indução do CYP 450** que pode resultar em toxicidade (ex: inibidores da protease com astemizol ou com cisapride) ou, no extremo oposto, diminuir a eficácia (ex: rifampicinas diminuem concentração dos inibidores da protease; efavirenz reduz concentrações séricas da metadona e indinavir).

Por fim, **começa a ter utilização terapêutica a existência de certas interacções farmacocinéticas e farmacodinâmicas**. Do primeiro tipo salienta-se a utilização de inibidores da protease em associação com pequenas doses de ritonavir que, induzindo vários daqueles fármacos, permite posologias simplificadas bdiárias ou diárias sem restrição alimentar (ex: indinavir 800 mg + 100/200 ritonavir 12-12h). Do segundo tipo destaca-se a utilização de combinações de fármacos que induzam resistências antagónicas nas enzimas alvo, aumentando a sensibilidade do vírus ao outro fármaco em utilização (ex. ZDV + 3TC, 3TC + tenofovir, amprenavir + saquinavir ou tipranavir + saquinavir).

As interacções medicamentosas no infectado por VIH implicam uma cuidadosa abordagem terapêutica na tentativa de evitar potenciais danos para o doente. É imprescindível o conhecimento do modo de actuação dos fármacos, bem como das potenciais formas de interacção existentes. O esquema terapêutico do doente seropositivo para o VIH deverá ser o mais simplificado possível, de forma a diminuir a toxicidade dos vários tipos de fármacos utilizados.

#### Bibliografia Recomendada

- Adkins J, Faulds D. Amprenavir. *Drugs* 1998; 55(6): 837-842.
- Altice F, Cooney E, FriedlandGH. Nevirapine induced methadone withdrawal: implications for antiretroviral treatment of opiate dependent HIV infected patients [Abstract 372] 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago IL, 1999.
- Antonelli G, Turriziani o, FOCHER f. Cellular factors involved in the acquisition of drug resistance to antiretroviral drugs. XIII International AIDS Conference 2000, Abstract WePeA4076.

- Bardsley-Elliot A, Posker G. Nelfinavir an Update on its use in HIV Infection. *Drugs* 2000; 59 (3): 581-620
- Barry M, Gibbons S, Back D et al. Protease inhibitors in patients with HIV disease: clinically important pharmacokinetics considerations. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 194-209.
- Benet L, Kroetz D, Sheiner L. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution and elimination in Goodman & Gillman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>th</sup> ed. Mc-Graw Hill 1996.
- Bertz R, Lam W, Hsu A et al. Assessment of the pharmacokinetic interaction between ABT-378/ritonavir (ABT378/r) and Efavirenz (EFV) in healthy volunteers and in HIV+ subjects. Abstracts of the 40<sup>th</sup> ICAAC, Setembro 2000, pg 14.
- Cheng B, Delaney M, Lawande R. Antiretroviral Strategies in *The HIV Drug Handbook*. Project Inform 2<sup>nd</sup> ed. 1998.
- Figgitt D, Plosker G. Saquinavir Soft-gel Capsule: an updated review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2000; 60(2): 492-496.
- Fiske W, Benedeck I, Brennan J et al. Pharmacokinetics of efavirenz in subjects with chronic liver disease. [Abstract 367] 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago IL, 1999.
- Flexner C, Piscitelli S. Update on antimicrobial drug interactions. Abstracts of the 40<sup>th</sup> ICAAC, Setembro 2000. sessão 60 :Meet-The-Experts.
- Flexner C. Update on antimicrobial drug interactions. Abstracts of the 40<sup>th</sup> ICAAC, Setembro 2000, pg 526.
- Flexner C. Drug Interactions. *Medscape HIV/AIDS: 1999 Annual Update*. Medscape Inc. 1999. ([www.medscape.com/medscape/HIV/journal/1999](http://www.medscape.com/medscape/HIV/journal/1999))
- Foster R, Faulds D, Abacavir. *Drugs* 1998; 55(5): 729-738
- Garcia B, De Juana P, Bernejo T et al. Sequential interaction of ritonavir and nelfinavir with acenocoumarol. European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, Lisboa Outubro 1999, Abstract 1069
- Gotzkowsky S. Cytochrome P450 3A4 and 2D6 activities are decreased in HIV infected subjects. Abstracts of the 39<sup>th</sup> ICAAC, Setembro 1999, pg 23.
- Guardiola J, Soriano V. Tratamiento de la infección por VIH-SIDA Fármacos y Combinaciones. 3<sup>rd</sup> ed. Publicaciones Permaneyer 2000.
- Hoetelmans R. Clinical pharmacokinetics of antiretroviral drugs. *AIDS Rev* 1999; 1: 167-178.
- Jimenez-Nocher I, Soriano V. Interactions of antiretroviral drugs. *AIDS Rev* 1999; 1(2): 116-123.
- Kuritzkes D. Clinical implications of antiretroviral resistance. *HIV clinical Management-Volume 13*. 1999 Medscape Inc.
- Langtray H, Markham A, Sildenafil. *Drugs* 1999 57(6): 967-991.
- Lea P, Faulds D. Stavudine a review of its pharmacokinetic properties and clinical potential in HIV infection. *Drugs* 1996 51(5): 846-864.
- Lorenzen T, Albrecht D, Weitzel T. 7<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, Lisboa Outubro 1999, Abstract 804.
- Luthy R, Richmond D. Antiretroviral Therapy in Practice: symposium on Zidovudine. *Drugs* 1995; 49 supplement 1.
- Piscitelli S. Drug-Drug interactions in HIV infection: State-of-art-minilecture. Abstracts of the 40<sup>th</sup> ICAAC, Setembro 2000, abstract 421.
- Reijers M, Weverling GJ, Hart A et al. Toxicity and the exposure to protease inhibitors in a quadruple drug regimen in HIV infected patients. European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, Lisboa Outubro 1999, Abstract 790.
- Ross E. Pharmacodynamics: mechanisms of drug action and the relationship between the drug concentration and effect in Goodman & Gillman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>th</sup> ed. Mc-Graw Hill 1996.
- Saah A, Winchell G, Seniuk M et al. Multiple dose pharmacokinetics and tolerability of indinavir-ritonavir combinations in healthy volunteers. [Abstract 362] 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago IL, 1999.
- Sing BN. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(3): 213-255.
- Sommadossi JP. HIV protease inhibitors: pharmacologic and metabolic distinctions. *AIDS* 1999; 13(suppl 1): S29-S40.
- Schütz M, Wendrow A. Quick reference guide to antiretrovirals. Medscape Inc. 2000. ([www.medscape.com/updates/quickguide](http://www.medscape.com/updates/quickguide))

**Eugénio Teófilo**

Assistente hospitalar de Medicina Interna  
Hospital de St.º Ant.º dos Capuchos, Lisboa

## Quero esclarecer dúvidas sobre uma reacção adversa

### - onde recorrer?

Centro Nacional de Farmacovigilância

☎ telefone: **21 798 71 40**

OU

☎ fax: **21 798 71 55**

OU

☎ on-line: <http://www.infarmed.pt/areas/farmacovigilancia/corpo.html>

OU

☎ e-mail: **infarmed.cnf@infarmed.pt**

# Levacetilmetadol e Riscos Cardiovasculares

O levacetilmetadol é um medicamento aprovado na U.E. desde Julho de 1997 para a **terapêutica de substituição de opiáceos em doentes previamente medicadas com metadona**, num enquadramento terapêutico que inclui cuidados médicos, sociais e psicológicos.

A análise do perfil de segurança deste medicamento e, em particular, os dados de notificações de reacções adversas permitiram a identificação de novos factores de risco, nomeadamente cardiovasculares. Estima-se que cerca de 3.500 doentes nos EUA e 700 na U.E. tenham sido medicados com levacetilmetadol desde 1 de Julho de 1997, tendo sido notificados **2 casos de torsade de pointes e um caso de morte súbita**, associados a este medicamento.

Relembra-se aos prescritores de levacetilmetadol a necessidade de consultarem o RCM (Resumos das Características do Medicamento) respectivo, com particular atenção para os aspectos seguintes:

## CONTRA-INDICAÇÕES:

Doentes com antecedentes ou suspeita de possuírem prolongamento do intervalo QT (QT corrigido – QTc > 440ms), v.g. Síndrome Congénita de QT prolongado, ou situações clínicas que possam prolongar o intervalo QT, tais como:

- Bradicardia clinicamente significativa (< 50 bpm);
- Qualquer outra patologia cardíaca clinicamente significativa;
- Terapêutica com antiarrítmicos das classes I e III;
- Tratamento concomitante com outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QT;
- Alterações hidro-electrolíticas, em particular hipocaliemia ou hipomagnesiemia e situações clínicas ou tratamento concomitante com medicamentos que potencialmente possam induzir estas alterações. Nestas situações estão incluídas anorexia, vômitos e diarreia.

## ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

(...)

ORLAAM<sup>®</sup> deve ser **suspenso se** ocorrerem sintomas tais como **palpitações, tonturas, síncope ou convulsões**, devendo ser investigada a eventual existência de prolongamento do intervalo QT ou de arritmias. (...)

## INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS

(...)

O tratamento concomitante com os medicamentos mencionados nesta secção está contra-indicado:

- Antiarrítmicos das classes I e III;
- Anti-histamínicos que prolonguem o intervalo QT (astemizol, terfenadina);
- Antimaláricos (cloroquina, halofantrina, quinino);
- Bloqueadores dos canais de cálcio (bepridil, lidoflazina, prenilamina, terodilina);
- Neurolépticos que prolongam o intervalo QT (clorpromazina, haloperidol, pimozida, sertindol, sultopride, tioridazina);
- Antidepressivos (amitriptilina, doxepina, imipramina, maprotilina);
- Outros medicamentos (cisapride, eritromicina IV, ketanserina, pentamidina IV, sparfloxacin, espiramicina)

(...)

- Medicamentos que causam hipocaliemia ou hipomagnesiemia podem também induzir prolongamento do intervalo QT

(...)

Uma avaliação científica aprofundada do ORLAAM<sup>®</sup> pode ser encontrada em <http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/EPAR/016997en.pdf>

NOME COMERCIAL DE LEVACETILMETADOL COM AIM EM PORTUGAL: *Orlaam®*.

## Fármacos em Estudo\*

• AINE • albumina • amoxicilina+ácido clavulânico • anorexígenos • antagonistas dos receptores dos leucotrienos • anti-histamínicos não sedativos • antipsicóticos atípicos • aprotinina • benzodiazepinas • cânfora • cisapride • clopidogrel • clorofórmio • clozapina • corticosteróides nasais • dipiridamol • dofetilide • doxazocina • doxiciclina • eritromicina • etanercept • factores de crescimento hematopoiético • fluoroquinolonas • fosfenitoína • halotano • heparinas de baixo peso molecular • *hypericum perforatum* • imunoglobulina anti-Rh • **inibidores da protease** • inibidores da recaptação da serotonina (SSRIs) • **inibidores da transcriptase reversa** • insulina (análogos) • isotretinoína • lamotrigina • leflunomida • **levacetilmetadol** • lorazepam • metamazol • **nevirapina** • nimesulide • nitratos • orlistat • palivizumab • pramipexol • rituximab • rofecoxib • ropinirol • sertindol • sertralina • sildenafil • surfactante • terapêutica hormonal de substituição • terbinafina • tiomersal • tolcapone • vacinas em diabéticos • **zanamivir** • ziprazidonadol • nefazodona • nevirapina • nimesulida • nitratos • pramipexol • reteplase • rituximab • ropinirol • sertindol • sildenafil • tacrina • terapêutica hormonal de substituição • terbinafina • tiagabina • ticlopidina • tiomersal • tolcapone • vacina anti-hepatite B • venotrópicos • vigabatrim • **zanamivir**.

\* Em destaque os fármacos abordados neste número. A lista corresponde aos fármacos que se encontram presentemente a ser alvo especial de estudo (monitorização/informação) por parte do Centro Nacional de Farmacovigilância. Aqueles fármacos, no entanto, **não** correspondem necessariamente a produtos com problemas que venham a implicar alguma alteração nos respectivos *Resumos das Características do Medicamentos* (RCM) ou nas *Autorizações de Introdução no Mercado* (AIM).