

## Do Editor

Este ano passa a ser utilizada a nível europeu, nos documentos informativos dos medicamentos, uma simbologia (triângulo preto) que materializará graficamente o conceito de monitorização adicional. Este conceito está intimamente ligado com o facto, nem sempre facilmente percecionado pelo público em geral e até pelos profissionais de saúde, de que o perfil de segurança dos medicamentos é, por natureza, altamente dinâmico. Em particular, por exemplo, reações adversas que sejam especialmente raras e/ou que decorram da utilização em contextos clínicos complexos e irreprodutíveis nos ensaios pré-comercialização, são frequentemente apenas detetáveis após uma utilização prolongada dos medicamentos nas condições não experimentais da prática clínica diária.

Ainda neste Número são abordadas alterações nas indicações de codeína (em crianças), cetoconazol (oral) e metoclopramida (uso "crónico"), minimização do risco cardiovascular com o diclofenac, bem como questões de segurança relevantes relacionadas com medicamentos de uso parentérico (ferro, ambroxol).

## Notificação online de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde e utentes

O Portal RAM permite a notificação de reações adversas por profissionais de saúde e utentes, mediante o preenchimento de um formulário específico para cada um destes tipos de notificadores.



## Como posso notificar uma reação adversa?

- **Portal RAM**  
<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>
- **Fichas de Notificação para imprimir:**  
[www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO\\_DE\\_RAM](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM)

### • Impresso RSF

#### Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (Farmacovigilância) do INFARMED I.P.

Tel.: 217 987 140 – Fax: 217 987 397

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte

Tel.: 225 513 681 – Fax: 225 513 682

E-mail: [ufn@med.up.pt](mailto:ufn@med.up.pt)

#### Unidade Regional de Farmacovigilância do Centro

Tel.: 239 480 100 – Fax: 239 480 117

E-mail: [ufc@aibili.pt](mailto:ufc@aibili.pt)

### • OU

#### Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo

Tel.: 217 802 120 – Fax: 217 802 129

E-mail: [uflvt@sapo.pt](mailto:uflvt@sapo.pt)

#### Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul

Tel.: 217 971 340 – Fax: 217 971 339

E-mail: [ufs@ff.ul.pt](mailto:ufs@ff.ul.pt)

## Triângulo Preto

Quando os medicamentos entram no mercado, passam a ser utilizados por um grupo maior e mais diverso de doentes do que durante os estudos pré-comercialização. Além disso, é possível que os doentes apresentem comorbilidades e sejam polimedicados. Alguns efeitos secundários mais raros poderão ocorrer apenas depois do medicamento ser usado durante muito tempo e por um grande número de doentes, ou seja, após uma exposição muito maior e diversa do que a que é exequível nos estudos pré-comercialização. Assim, é fundamental que a segurança de todos os medicamentos continue a ser monitorizada durante o seu uso na prática diária.

De facto, após a introdução de um medicamento no mercado, existe uma recolha contínua de informação para monitorizar a sua utilização. As autoridades competentes europeias monitorizam essas informações exaustivamente para garantir que os benefícios do medicamento continuam a ser superiores aos riscos.

Utilizam-se os mesmos métodos de monitorização em toda a União Europeia (UE). Deste modo, as autoridades podem partilhar as informações recolhidas em cada país, o que proporciona um vasto conjunto de dados nos quais se podem basear para tomar decisões e agir, quando necessário, para garantir a segurança dos indivíduos, através de recomendações aos doentes e aos profissionais de saúde ou até, se relevante, através da imposição de restrições ao modo de utilização de um medicamento.

A UE introduziu um novo estatuto que permite identificar os medicamentos que estão a ser **monitorizados de forma mais intensiva** pelas autoridades competentes. Estes medicamentos são classificados como sujeitos a «**monitorização adicional**» e apresentam um triângulo preto invertido no Folheto Informativo e no Resumo das Características do Medicamento, juntamente com uma frase explicativa do significado do triângulo:

### ▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional

O triângulo preto será usado em todos os Estados Membros da UE e significará que existem menos informações disponíveis sobre (continua na página seguinte)

A partir de agora também poderá aceder aos Alertas e Novidades através das páginas do Infarmed no LinkedIn  e Twitter 

## O que significam?!

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>EMA</b>	Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency)
<b>FI</b>	Folheto Informativo
<b>PRAC</b>	Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância
<b>RAM</b>	Reação Adversa Medicamentosa
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento

## Triângulo Preto



(continuação da página anterior)

o medicamento sujeito a monitorização adicional do que sobre outros medicamentos – por exemplo, por ser um medicamento novo no mercado ou por existirem dados limitados sobre a sua utilização a longo prazo. **Não significa que o medicamento não tenha uma relação benefício-risco favorável.**

O estatuto de monitorização adicional é sempre aplicado a um medicamento nos seguintes casos:

- Contém uma nova substância ativa autorizada na UE após 1 de janeiro de 2011;
- Trata-se de um medicamento biológico, como uma vacina ou um medicamento derivado do plasma, com o qual existe pouca experiência na fase pós-comercialização;
- Foi concedida uma autorização condicionada (quando a empresa que comercializa o medicamento é obrigada a fornecer mais dados sobre o mesmo) ou foi autorizado em circunstâncias excecionais (existem motivos específicos que justificam o não fornecimento *a priori* pela empresa de um conjunto relevante de dados);
- A empresa que comercializa o medicamento deve realizar estudos adicionais, por exemplo, para fornecer mais dados relativos à utilização a longo prazo do medicamento ou a um efeito secundário raro observado nos ensaios clínicos.

Existem também outros medicamentos que podem ser sujeitos a monitorização adicional por decisão do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA.

Encontra-se publicada pela EMA, desde abril de 2013, em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf), uma lista europeia de medicamentos sujeitos a monitorização adicional, cuja revisão é feita mensalmente pelo PRAC.

A inclusão de um medicamento na lista poderá ocorrer aquando da sua aprovação inicial ou em qualquer altura do seu ciclo de vida. Mantém-se depois sujeito a monitorização adicional durante cinco anos ou até o PRAC decidir retirá-lo da lista.

O triângulo preto constará dos Folhetos Informativos dos medicamentos em que se aplique a partir do último trimestre de 2013, mas não surgirá na embalagem exterior nem na rotulagem. Possibilitará uma identificação rápida dos medicamentos sujeitos a monitorização adicional, sendo especialmente importante a notificação de quaisquer suspeitas de reações adversas observadas com os mesmos. No caso português, a notificação poderá ser feita no Portal RAM (ver caixa abaixo).

**Fátima Hergy, Cristina Mousinho**

## Notificação online de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde e utentes



O Portal RAM permite a notificação de reações adversas por profissionais de saúde e utentes, mediante o preenchimento de um formulário específico para cada um destes tipos de notificadores.

## Codeína: Restrição da utilização no alívio da Dor em Crianças



O PRAC acordou um conjunto de recomendações para os medicamentos contendo codeína utilizados no alívio da dor em crianças, na sequência de casos de **depressão respiratória em crianças metabolizadoras ultrarrápidas da CYP2D6**. Foi notificado um número muito pequeno de casos fatais ou que puseram a vida em risco (nenhum dos quais em Portugal) em crianças que receberam codeína depois da remoção cirúrgica das amígdalas ou dos adenoides.

O metabolismo humano transforma a codeína em morfina através da enzima CYP2D6. Em alguns indivíduos, esta enzima tem uma atividade aumentada (indivíduos designados por metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6), pelo que a conversão da codeína se dá a um ritmo mais rápido do que o normal, aumentando os níveis de morfina em circulação e, conseqüentemente, a probabilidade do efeito tóxico de depressão respiratória.

Os sintomas gerais da toxicidade de opiáceos incluem confusão, sonolência, respiração superficial, pupilas pequenas, náuseas, vômitos, obstipação e perda de apetite. Em casos graves pode ocorrer depressão circulatória e respiratória, as quais podem pôr a vida em risco e, muito raramente, serem fatais.

De acordo com os RCM de codeína, resume-se no quadro seguinte uma estimativa da prevalência dos metabolizadores ultrarrápidos em algumas populações.

População	Prevalência %
Africana/Etiópe	29%
Afro-Americana	3,4% a 6,5%
Asiática	1,2% a 2%
Caucasiana em geral	3,6% a 6,5%
Grega	6,0%
Húngara	1,9%
Norte da Europa	1%-2%

O PRAC recomenda que seja implementado um conjunto de medidas de minimização de risco, para garantir que os medicamentos contendo codeína sejam utilizados em crianças no alívio da dor apenas quando os benefícios superam os riscos.

As **novas recomendações** de prescrição e utilização são as seguintes:

- A codeína está indicada em crianças com mais de 12 anos de idade para o tratamento da dor aguda (de curta duração) e moderada, que **não** seja **aliviada** com **outros analgésicos** tais como paracetamol ou ibuprofeno (isoladamente).
- Deve ser utilizada na **mais baixa dose eficaz** e durante o menor período de tempo possível; essa dose pode ser tomada até 4 vezes ao dia, com **intervalos não inferiores a 6 horas**. A **dose máxima diária** de codeína não deverá ultrapassar **240 mg**.
- A codeína está **contraindicada** em crianças (abaixo dos 18 anos) sujeitas a remoção cirúrgica **das amígdalas ou dos adenoides**, em **metabolizadores ultrarrápidos** da codeína através do citocromo CYP2D6 e em mulheres a **amamentar**.
- A utilização da codeína não é recomendada em crianças nas quais a **função respiratória possa estar comprometida** (ex.: alterações neuromusculares, patologia cardíaca ou respiratória grave, infeções das vias respiratórias superiores ou baixas, trauma múltiplo ou procedimentos cirúrgicos extensos), pois estes fatores podem agravar as manifestações de toxicidade da morfina.

O RCM dos medicamentos contendo codeína será atualizado para refletir estas restrições.

**Joana Oliveira**

## Diclofenac: Minimização do Risco Cardiovascular

A segurança dos anti-inflamatórios não-esteroides (AINE) tem sido objeto de monitorização pelas autoridades da EU. As revisões de segurança feitas até agora confirmam que a esta classe de medicamentos está associado um ligeiro aumento do risco de eventos tromboembólicos arteriais que, em alguns casos, se pode traduzir em enfarte do miocárdio ou em acidente vascular cerebral (AVC), particularmente nas utilizações em doses elevadas e em tratamentos prolongados.

Os RCM e FI dos AINE advertem para os referidos riscos e recomendam que estes medicamentos sejam utilizados na menor dose efetiva e apenas durante o período de tempo necessário para controlo dos sintomas.

O diclofenac é um AINE largamente utilizado no alívio da dor e da inflamação, nomeadamente articular. O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA concluiu que os efeitos do diclofenac no coração e na circulação sanguínea são semelhantes aos de outra classe de AINE, a dos inibidores seletivos da COX-2, nas situações em que o primeiro é administrado por via sistémica (cápsulas, comprimidos ou solução injetável) e, particularmente, quando é utilizado em doses elevadas (150 mg/dia) e em tratamentos prolongados.

Aquela revisão de segurança reiterou que os medicamentos contendo diclofenac são eficazes na redução da inflamação e da dor e que os **benefícios** da sua utilização **superam os riscos**. No entanto, atendendo a que o seu risco cardiovascular, aquando da administração sistémica, parece semelhante ao dos inibidores seletivos da COX-2, considerou-se que se lhes deveriam aplicar as mesmas medidas de minimização do risco cardiovascular. Assim, a EMA e o Infarmed recomendam o seguinte aos profissionais de saúde:

- O uso de diclofenac é **contraindicado** em doentes com insuficiência cardíaca congestiva estabelecida (*New York Heart Association*: classe II-IV), doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular.
- Os doentes com **fatores de risco** significativos para eventos **cardiovasculares** (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus ou hábitos tabágicos) só devem ser tratados com diclofenac após **avaliação**.
- O diclofenac deve ser utilizado na **menor dose diária efetiva** e com a **menor duração possível**.
- A necessidade de alívio sintomático e a resposta do doente à terapêutica devem ser **reavaliados** periodicamente.

**Margarida Guimarães**

## Ferro para administração Intravenosa: Minimização do risco de Reações Alérgicas

Os medicamentos contendo ferro para administração por via intravenosa (I.V.), indicados no tratamento da deficiência de ferro e anemia, apenas são utilizados quando a administração oral não é possível ou não é eficaz. A administração por via intravenosa apresenta um **baixo risco de reações alérgicas**, mas que podem ser fatais se não forem rapidamente tratadas. O risco de hipersensibilidade é maior em doentes com história de alergias, doenças imunológicas ou inflamatórias, história de asma grave, eczema ou outra hipersensibilidade atópica.

Em Portugal, os medicamentos autorizados contendo compostos de ferro para administração intravenosa incluem as substâncias ativas hidróxido de ferro-sacarose e complexo de ferro-dextrano. Após revisão da segurança dos medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via I.V., a EMA concluiu que os **benefícios superam** os riscos, desde que sejam tomadas medidas para minimizar a ocorrência de reações alérgicas.

Recomenda-se o seguinte aos **Profissionais de Saúde**:

- Estes medicamentos apenas devem ser administrados em **instalações** com capacidade de reanimação e por **profissionais de saúde** treinados.
- Os **doentes** devem ser **informados** sobre o risco e gravidade de uma reação de hipersensibilidade, bem como, da necessidade de procurar assistência médica caso aquela venha a surgir.
- A utilização de uma **dose-teste** para verificar a hipersensibilidade do doente **não** é recomendada.
- Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto aos sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade, durante e pelo menos **30 minutos** após cada administração.
- **Todas as doses** de ferro administradas por via intravenosa (ainda que as administrações anteriores tenham sido bem toleradas) devem ser **monitorizadas**.
- O ferro por via I.V. **não** deve ser utilizado durante a **gravidez**. Se extremamente necessário, o tratamento deve ser limitado ao 2.º ou 3.º trimestre e desde que os benefícios superem os potenciais riscos graves, como sejam a anóxia e o sofrimento fetal.
- Em caso de reação de hipersensibilidade, a administração de ferro deve ser interrompida imediatamente e deve ser iniciado o **tratamento** adequado.

**Margarida Guimarães**

## Mucosolvan 15mg/2ml Solução injectável (cloridrato de ambroxol):

### Alteração das recomendações para Diluição

O medicamento Mucosolvan 15mg/2ml Solução Injetável (cloridrato de ambroxol) está indicado para melhorar a produção do surfactante pulmonar em bebés recém-nascidos, incluindo os prematuros, com síndrome de dificuldade respiratória. Pode ser **administrado** por perfusão gota-a-gota, **diluído em soro**

**fisiológico ou em solução de Ringer**, não devendo ser utilizadas quaisquer outras soluções para a sua diluição, nomeadamente soluções de glucose a 5% ou de levulose a 5%.

Com efeito, os resultados de estudos de compatibilidade após a diluição de Mucosolvan 15mg/2ml Solução injectável em soro fisiológico e solução de Ringer evidenciaram que estas diluições são estáveis. Já estudos de estabilidade recentes revelaram que quando o medicamento é diluído em solução de glucose a 5% há formação de uma impureza (N-A 873 CL) que resulta de uma reação química entre o cloridrato de ambroxol e o formaldeído, do qual se encontram vestígios na generalidade das soluções de glucose a 5%. Não foi possível estudar a estabilidade da diluição do medicamento em solução de levulose a 5%, pelo que na ausência de dados de compatibilidade, esta diluição também não é recomendada.

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) foi revisto e atualizado na secção 4.2 Posologia e modo de administração, de modo a incluir esta nova informação.

**Teresa Santos Dias**

## Metoclopramida: Alteração das recomendações de utilização

A EMA procedeu a uma revisão da segurança da metoclopramida devido a persistentes dúvidas sobre a sua segurança e preocupações sobre a sua eficácia. Aquela revisão incluiu dados de estudos publicados e meta-análises da eficácia da metoclopramida, bem como a análise dos casos notificados de suspeitas de reações adversas.

Os resultados confirmaram os **riscos, já conhecidos**, de efeitos neurológicos, como distúrbios extrapiramidais de curta duração (movimentos involuntários dos músculos, podendo incluir a cabeça e o pescoço) e a discinesia tardia (movimentos incontroláveis como esgares ou espasmos). O risco de **efeitos neurológicos de curta duração** é mais elevado em **crianças**, enquanto a **discinesia tardia** é mais frequentemente notificada em **idosos**. Este risco aumenta com a utilização de **doses mais altas** ou com **tratamentos prolongados**. Foram também notificados casos de efeitos secundários graves **cardíacos e circulatórios**, especialmente após **administração parentérica**.

Do ponto de vista da eficácia em **situações crónicas**, os benefícios destes medicamentos já não superam os riscos de efeitos secundários, pelo que **não devem ser utilizados** para tratar distúrbios de longa duração provocados por atraso no esvaziamento do estômago, indigestão, refluxo ou azia. Adicionalmente, não há dados que justifiquem a utilização da metoclopramida como adjuvante em procedimentos radiológicos ou cirúrgicos.

Deste modo, **as indicações terapêuticas da metoclopramida passam a estar limitadas ao alívio de náuseas e vômitos de diversas origens** (por exemplo, após tratamentos de quimioterapia ou radioterapia, após cirurgia ou associados a enxaqueca) e a **situações pontuais e de curta duração de distúrbios de motilidade gastrointestinal**.

Face à conclusão desta revisão, as recomendações de utilização da metoclopramida atualizadas são as seguintes:

- A duração do tratamento com metoclopramida deve ser limitada a situações agudas (**máximo de 5 dias**).
- Em **adultos**, a metoclopramida **continua indicada para** a prevenção de náuseas e vômitos do pós-operatório (NVPO), náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia e emese tardia (mas não aguda) induzida pela quimioterapia, bem como para o tratamento sintomático de náuseas e vômitos incluindo as situações associadas a enxaqueca (em que também pode ser utilizada para aumentar a absorção dos analgésicos orais).
- Em **crianças com mais de 1 ano** de idade, a metoclopramida só deve ser utilizada como tratamento de segunda linha para a prevenção de náuseas e vômitos tardios induzidos pela quimioterapia e tratamento de NVPO.
- Em **crianças com idade inferior a 1 ano**, o uso de metoclopramida está **contraindicado**.
- Em adultos e crianças, a **dose máxima diária é de 0,5 mg por quilograma** de peso corporal:
  - Adultos – a dose habitual é de 10 mg até 3 vezes por dia;
  - Crianças – a dose recomendada é de entre 0,1 e 0,15 mg por kg de peso, repetida até 3 vezes por dia.
- **As formulações líquidas orais** foram associadas a casos de sobredosagem em crianças, pelo que as embalagens com dosagens superiores a 1 mg/ml serão retiradas do mercado da UE; as formulações que permanecerem autorizadas devem ser administradas através da utilização de uma **seringa oral graduada** para garantir precisão da dose.
- As formulações intravenosas com concentrações **acima de 5 mg/ml** e os **supositórios** contendo **20 mg** serão igualmente **retirados**.

- As formulações intravenosas que permanecerem autorizadas devem ser administradas na forma de **bólus lento** (durante, pelo menos, 3 minutos) para reduzir o risco de reações adversas.
- Em **populações** com risco acrescido de reações adversas cardiovasculares (idosos, doentes com alterações da condução cardíaca, desequilíbrios eletrolíticos não corrigidos, bradicardia, ou doentes a utilizar medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT) deve-se ter **particular cuidado**, especialmente na administração por via intravenosa.

Estas recomendações serão incluídas no RCM dos medicamentos contendo metoclopramida. O tratamento deve ser revisto pelo médico, tendo em conta estas recomendações, na próxima consulta de rotina.

**Joana Oliveira**

## Cetoconazol ORAL: Recomendação para a Suspensão da autorização

O Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA recomendou a suspensão das autorizações de introdução no mercado (AIM) dos medicamentos contendo cetoconazol para **administração oral**, após concluir que o risco de lesão hepática é superior aos benefícios no tratamento de infeções fúngicas. A opinião do CHMP será enviada à Comissão Europeia (CE) para uma decisão vinculativa.

A revisão dos dados de segurança, a nível europeu, de medicamentos contendo cetoconazol por via oral, foi desencadeada pela suspensão destes medicamentos em França. O CHMP concluiu que, embora a lesão hepática, como a hepatite, seja um efeito secundário conhecido dos medicamentos antifúngicos em geral, a incidência e a gravidade destas reações com cetoconazol oral foram superiores comparativamente a outros antifúngicos.<sup>1</sup> As notificações de lesão hepática ocorreram logo após o início do tratamento com as doses recomendadas (200 mg) e não foi possível identificar medidas para reduzir adequadamente este risco. Incluíram casos que requereram transplantação hepática ou fatais, de hepatite, cirrose e insuficiência hepática. O benefício clínico do cetoconazol oral não é bem conhecido uma vez que os dados sobre a sua eficácia são limitados. Por outro lado, existem tratamentos alternativos disponíveis.

Em Portugal, existe apenas um medicamento autorizado e comercializado contendo cetoconazol para administração oral: Nizale, comprimido, 200 mg. Face à avaliação da relação benefício-risco agora concluída, a EMA e Infarmed recomendam o seguinte:

### Profissionais de saúde:

- A terapêutica com cetoconazol oral deve ser revista e, se possível, deve ser substituída uma terapêutica alternativa.
- A absorção sistémica de cetoconazol nos medicamentos de uso tópico é muito baixa, pelo que estes podem continuar a ser utilizados nas indicações aprovadas.
- Os farmacêuticos devem recomendar, aquando da apresentação de uma receita de cetoconazol oral, que os doentes marquem uma consulta com o médico para revisão da terapêutica.

### Doentes:

- *Se estiver a tomar medicamentos contendo cetoconazol, via oral, para o tratamento de infeções fúngicas, fale com o seu médico numa próxima consulta, para que este possa avaliar a prescrição de uma alternativa.*
- *Se estiver a utilizar outros medicamentos contendo cetoconazol (como cremes, pomadas e champôs), não deve interromper o tratamento, uma vez que a quantidade de cetoconazol absorvida é muito baixa.*

**Catarina Costa**

<sup>1</sup> Garcia Rodriguez et al. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. Br J Clin Pharmacol 1999; 48(6):847-852.

## ÍNDICE REMISSIVO DO BOLETIM EM LINHA

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM\\_FARMACOVIGILANCIA/INDICE](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/INDICE)

## PARA CONSULTAR OS NÚMEROS DO BOLETIM DESDE 1998:

[www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM\\_FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA)

Para novidades e publicações, registe-se! [www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/REGISTAR](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/REGISTAR)