

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), O(S) REQUERENTE(S) TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Medgenix Benelux Vliegveld 21 8560 Wevelgem Belgium	folcodina 15 mg/15ml Sulfogaiacol 300 mg/15ml	1.00 mg/ml (pholcodine)	Broncho-Pectoralis Pholcodine	Xarope	Via oral
Bélgica	Medgenix Benelux Vliegveld 21 8560 Wevelgem Belgium	folcodina eucaliptolum cânfora sintética gaiacolum fenol	10.00 mg 120 mg 156 mg 50 mg 10 mg	Eucalyptine Pholcodine (Adult)	Supositório	Via rectal
Bélgica	Medgenix Benelux Vliegveld 21 8560 Wevelgem Belgium	folcodina eucaliptolum cânfora sintética gaiacolum fenol	5.00 mg 80 mg 100 mg 30 mg 6 mg	Eucalyptine Pholcodine (Child)	Supositório	Via rectal
Bélgica	Novum Pharma Latem Business Park Xavier De Cocklaan 66 box 3 9830 Sint-Martens-Latem Belgium	folcodina 5 mg/5ml Succinato de doxilamina 5 mg/5ml Sulfoguaiacolato de potássio 47,5 mg/5ml Benzoato de sódio 50 mg/5ml	1.00 mg/ml (pholcodine)	Pholco-mereprine	Xarope	Via oral
Bélgica	Sanofi-Aventis Belgium NV Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgium	folcodina 0,12 g	1.20 mg/ml	Cotrane Folcodine	Xarope	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
França	AEROCID 248 bis, rue Gabriel Péri B.P. 126 94232 Cachan Cedex FRANCE	mirto (óleo essencial); alfa-terpineol ; ; folcodina	0,05g/100g; 0,0025g/100g; 0,05g/100g	Myrtine Enfants, sirop	Xarope	Via oral
França	AMIDO 37, avenue Gabriel Péri BP 232 92503 Rueil-Malmaison Cedex FRANCE	papoila (pétala) (extracto seco) ; folcodina ; benzoato de sódio	0,2/100g, 0,075g/100g 1g/100g	Pulmadol Enfants, sirop	Xarope	Via oral
França	BAYER SANTE FAMILIALE 33, rue de l'Industrie 74240 Gaillard FRANCE	folcodina	0,075g/100g	Broncorinol toux seche enfants, sirop	Xarope	Via oral
França	BAYER SANTE FAMILIALE 33, rue de l'Industrie 74240 Gaillard FRANCE	folcodina	0,100g/100g	Broncorinol adultes toux seche pholcodine, sirop	Xarope	Via oral
França	BOUCHARA RECORDATI 68, rue Marjolin 92300 Levallois-Perret FRANCE	biclotimol ; maleato de clorofenamina ; folcodina	0,2g/100ml; 0,012g/100ml; 0,120g/100ml	Hexapneumine adultes, sirop	Xarope	Via oral
França	BOUCHARA RECORDATI 68, rue Marjolin 92300 Levallois-Perret FRANCE	biclotimol ; maleato de clorofenamina ; folcodina	0,15/100ml; 0,01g/100ml 0,1g/100ml	Hexapneumine enfants, sirop	Xarope	Via oral
França	BOUCHARA RECORDATI 68, rue Marjolin 92300 Levallois-Perret FRANCE	biclotimol ; cineol; folcodina	0,0800g; 0,0700g; 0,0050g	Hexapneumine enfants, suppositoire	Supositório	Via rectal

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
França	BOUCHARA RECORDATI 68, rue Marjolin 92300 Levallois-Perret FRANCE	biclotimol ; cineol; folcodina	0,160g; 0,140g; 0,015g	Hexapneumine adultes, suppositoire	Supositório	Via rectal
França	BRIDOUX 6, rue Salengro 62160 Bully les Mines FRANCE	folcodina ; benzoato de sódio	0,0846g/100g; 2 g/100g	Pulmosodyl adulte, sirop	Xarope	Via oral
França	COOPER Place Lucien-Auvert 77020 Melun Cedex FRANCE	folcodina ; Erysimum (extracto seco)	1mg/ml; 1,5mg/ml	Clarix toux seche pholcodine erysimum adultes, sirop	Xarope	Via oral
França	COOPER Place Lucien-Auvert 77020 Melun Cedex FRANCE	folcodina ; Erysimum (extracto seco)	0,1g/100ml; 0,150g/100ml	Clarix toux seche pholcodine erysimum adultes sans sucre, sirop édulcoré au maltitol liquide et au cyclamate de sodium	Xarope	Via oral
França	FERLUX 24, avenue d'Aubière BP 151 63804 Cournon d'Auvergne Cedex FRANCE	folcodina	133mg/100ml	Dimetane sans sucre 133 mg/100 ml, sirop	Xarope	Via oral
França	GENEVRIER 280, rue de Goa Les Trois Moulins - Parc de Sophia Antipolis 06600 Antibes FRANCE	folcodina	0,0850g/100ml	Codotussyl toux seche enfants, sirop	Xarope	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
França	GENEVRIER 280, rue de Goa Les Trois Moulins - Parc de Sophia Antipolis 06600 Antibes FRANCE	folcodina	133mg/100ml	Codotussyl toux seche adultes, sirop	Xarope	Via oral
França	GENEVRIER 280, rue de Goa Les Trois Moulins - Parc de Sophia Antipolis 06600 Antibes FRANCE	cineol; folcodina	0,05g 0,005g	Codotussyl Enfants, suppositoire	Supositório	Via rectal
França	GENEVRIER 280, rue de Goa Les Trois Moulins - Parc de Sophia Antipolis 06600 Antibes FRANCE	cineol; folcodina	0,1g; 0,02g	Codotussyl adultes, suppositoire	Supositório	Via rectal
França	HEPATOUM 1 bis, rue de Plaisance 94130 Nogent Sur Marne FRANCE	maleato de clorofenamina ; folcodina	0,01300g/100ml ; 0,08g/100ml	Broncalene adultes, sirop	Xarope	Via oral
França	HEPATOUM 1 bis, rue de Plaisance 94130 Nogent Sur Marne FRANCE	maleato de clorofenamina ; folcodina	0,01g/100ml; 0,0500g/100ml	Broncalene enfants, sirop	Xarope	Via oral
França	HEPATOUM 1 bis, rue de Plaisance 94130 Nogent Sur Marne FRANCE	maleato de clorofenamina ; folcodina	0,0133g/100ml 0,08g/100ml	Broncalene adultes sans sucre, sirop édulcoré à la saccharine sodique	Xarope	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
França	MEDIFLOR 37, rue St Romain 69008 Lyon FRANCE	guaifenesina ; folcodina	0,200g/100ml; 0,100g/100ml	Ephedromel, sirop	Xarope	Via oral
França	MEDIFLOR 37, rue St Romain 69008 Lyon FRANCE	folcodina ; sulfogaiacol	0,050g/100g; 3g/100g	Pectoral Richelet sans sucre, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique	Solução oral	Via oral
França	PIERRE FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Billancourt FRANCE	Erysimum (extracto líquido); folcodina	2,4g/100g; 0,082g/100g	Polery enfants, sirop	Xarope	Via oral
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris FRANCE	folcodina	0,060g/100ml	Rhinathiol enfants toux seche 0,06 % pholcodine, sirop	Xarope	Via oral
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris FRANCE	folcodina	0,060g/100ml	Respilene enfants 3 mg/5 ml, sirop	Xarope	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris FRANCE	folcodina	0,12g/100ml	Pholcodine delalande adultes 0,12 %, sirop	Xarope	Via oral
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris FRANCE	folcodina	0,12g/100ml	Pharmakod 0,12 % adultes toux seche, sirop	Xarope	Via oral
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris FRANCE	folcodina	0,12g/100ml	Rhinathiol adultes toux seche 0,12 % pholcodine, sirop	Xarope	Via oral
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris FRANCE	folcodina	0,12g/100ml	Pholcodine winthrop adultes 0,12 %, sirop	Xarope	Via oral
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris FRANCE	folcodina ; sódio (tenoato de)	0,133g/100ml; 1g	Trophires adultes, sirop	Xarope	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris FRANCE	folcodina	0,12g/100ml	Respilene adultes 0,12 pour cent, sirop	Xarope	Via oral
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris FRANCE	folcodina ; sódio (tenoato de)	0,06g/100ml 1g/100ml	Trophires enfants, sirop	Xarope	Via oral
França	UCB PHARMA 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes FRANCE	Mirto (óleo essencial) ; folcodina	20mg; 18mg	Atouxx adultes, capsule	Cápsula	Via oral
França	URGO 42, rue de Longvic BP 157 21304 Chenôve Cedex FRANCE	folcodina	0,200g/100ml	Humex adultes toux seche pholcodine, sirop	Xarope	Via oral
França	URGO 42, rue de Longvic BP 157 21304 Chenôve Cedex FRANCE	folcodina	0,125g/100ml	Humex enfants toux seche pholcodine, sirop	Xarope	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
França	ZAMBON FRANCE 13, rue René Jacques 92138 Issy-les- Moulineaux Cedex FRANCE	folcodina	1,31 mg/ml	Flucalyptol toux seche pholcodine 1,31 mg/ml, sirop	Xarope	Via oral
França	ZAMBON FRANCE 13, rue René Jacques 92138 Issy-les- Moulineaux Cedex FRANCE	folcodina	1,31 mg/ml	Biocalyptol, sirop	Xarope	Via oral
França	ZAMBON FRANCE 13, rue René Jacques 92138 Issy-les- Moulineaux Cedex FRANCE	folcodina	131mg/100ml	Flucalyptol toux seche pholcodine 1,31 mg/ml sans sucre, sirop edulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide	Xarope	Via oral
França	ZAMBON FRANCE 13, rue René Jacques 92138 Issy-les- Moulineaux Cedex FRANCE	gaïacol ; folcodina	19,750mg/100 ml; 131 mg/100ml	Biocalyptol a la pholcodine, sirop	Xarope	Via oral
França	ZAMBON FRANCE 13, rue René Jacques 92138 Issy-les- Moulineaux Cedex FRANCE	folcodina	131mg/100ml	Biocalyptol 6,55 mg/5 ml sans sucre, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide	Xarope	Via oral
França	ZAMBON FRANCE 13, rue René Jacques 92138 Issy-les- Moulineaux Cedex FRANCE	folcodina ; Erysimum (extracto seco)	0,1/100ml; 0,150/100ml	Pholcodyl, sirop	Xarope	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Irlanda	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Ireland) Limited, Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Paracetamol, Pseudoefedrina hydrochloride, Folcodina	500mg, 30mg, 5mg	Day Nurse Capsules	Cápsula	Via oral
Irlanda	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Ireland) Limited, Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Paracetamol, Pseudoefedrina hydrochloride, Folcodina	500mg, 30mg, 5mg	Solpadeine Cold & Flu Capsules	Cápsula	Via oral
Irlanda	Pinewood Laboratories Ltd, Ballymacarbry, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland	Folcodina	5mg	Pholcodex 5mg/5ml oral solution	Solução oral	Via oral
Irlanda	The Boots Company Plc, 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA, United Kingdom	Paracetamol, Pseudoefedrina hydrochloride, Folcodina	500 mg, 30 mg, 5 mg	Nirolex day cold & flu capsules	Cápsula	Via oral
Irlanda	The Boots Company Plc, 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA, United Kingdom	Paracetamol, Pseudoefedrina hydrochloride, Folcodina	1000mg/30ml, 60mg/30ml, 10mg/30ml,	Nirolex day cold & flu oral solution	Solução oral	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Lituânia	ORIVAS UAB, J.Jasinskio 16B LT-01112 Vilnius, Lithuania	Folcodina, Clorofenamina, Biclotimol	120mg 12mg 200mg/100ml	Hexapneumine Adults	Xarope	Via oral
Lituânia	ORIVAS UAB, J.Jasinskio 16B LT-01112 Vilnius, Lithuania	Folcodina, Clorofenamina, Biclotimolm	100mg 10mg 150mg/100ml	Hexapneumine Children	Xarope	Via oral
Luxemburgo	COOPERATION PHARM.FRANCAISE PLACE LUCIEN AUVERT 77020 MELUN CEDEX France	Erysimum (extracto seco) Folcodina	0.150g 0.100g	Clarix	Xarope	Via oral
Luxemburgo	COOPERATION PHARM.FRANCAISE PLACE LUCIEN AUVERT 77020 MELUN CEDEX France	Erysimum (extracto seco) Folcodina	0.150g 0.100g	Clarix sans sucre	Xarope	Via oral
Luxemburgo	Eurogenerics S.A. ESPLANADE HEYSEL, B.22 1020 BRUXELLES Belgium	Folcodina cloridrato de fenilefrina	100mg/100ml 67mg/100ml	Pectorhinyl	Xarope	Via oral
Luxemburgo	Eurogenerics S.A. ESPLANADE HEYSEL, B.22 1020 BRUXELLES Belgium	Folcodina cloridrato de fenilefrina	50mg/100ml 50mg/100ml	pectorhinyl junior	Xarope	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Luxemburgo	MEDGENIX BENELUX S.A 21, VLIIEGVELD 8560 WEVELGEM Belgium	cânfora eucaliptol gaiacol fenol folcodina	156mg 120mg 50mg 10mg 10mg	Eucalyptine- Pholcodine Adultes	Supositório	Via rectal
Luxemburgo	MEDGENIX BENELUX S.A 21, VLIIEGVELD 8560 WEVELGEM Belgium	cânfora eucaliptol gaiacol fenol folcodina	100mg 80mg 30mg 6mg 5mg	Eucalyptine- Pholcodine Enfants	Supositório	Via rectal
Luxemburgo	NOVUM PHARMA 66-3, XAVIER DE COCKLAAN 9830 SINT-MARTENS- LATEM Belgium	doxilamina folcodina ácido benzóico sulfogaiacol	5mg 5mg 50mg 47.5mg	Pholco Mereprine	Xarope	Via oral
Luxemburgo	SANOFI-AVENTIS BELGIUM 1C, CULLIGANLAAN 1831 DIEGEM Belgium	folcodina tiofeno carboxilato eucaliptol, óleo essencial parahidroxibenzoat o de metilo parahydroxybenzoa te de propyle	0.060g 1g 0.250ml 0.080g 0.030g/100ml	Trophires Enfants	Xarope	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Luxemburgo	SANOFI-AVENTIS BELGIUM 1C, CULLIGANLAAN 1831 DIEGEM Belgium	folcodina tiofeno carboxilato eucaliptol, óleo essencial parahidroxibenzoat o de metilo parahydroxybenzoa te de propyle	0.133g 1g 0.250ml 0.080g 0.030g	Trophires Adultes	Xarope	Via oral
Luxemburgo	SANOFI-AVENTIS BELGIUM 1C, CULLIGANLAAN 1831 DIEGEM Belgium	Folcodina	1.2mg/ml	Cotrane Pholcodine	Xarope	Via oral
Malta	Beecham Group PLC 980, Great West Road Brentford, Middlesex TW 8 9 GS United Kingdom	Paracetamol, Pseudoefedrina Hydrochloride, Folcodina	500mg 30mg 5mg	Day Nurse	Cápsulas	Via oral
Malta	Beecham Group PLC 980, Great West Road Brentford, Middlesex TW 8 9 GS United Kingdom	Paracetamol Cloridrato de pseudoefedrina Folcodina	Active Ingredient per 30 ml Paracetamol 1g Pseudoephedrin e Hydrochloride 60 mg Pholcodine 10 mg	Day Nurse	Solução oral	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Malta	Thornton & Ross Limited Linthwaite Huddersfield West Yorkshire HD7 5QH United Kingdom	Folcodina, Cloridrato de efedrina, Clorofenamina Maleate	Pholcodine BP 5.0mg Ephedrine Hydrochloride BP 8.0mg Chlorphenamine Maleate BP 2.0mg	Cofsed Liquid	Suspensão oral	Via oral
Eslovénia	Alkaloid d.o.o., Slandrova ulica 4, Ljubljana 1231, Slovenia	folcodina	0,8 mg/ml	Folkodin Alkaloid 0,8 mg/ml peroralna raztopina za otroke	Solução oral	Via oral
Eslovénia	Alkaloid d.o.o., Slandrova ulica 4, Ljubljana 1231, Slovenia	folcodina	1 mg/ml	Folkodin Alkaloid 1 mg/ml peroralna raztopina	Solução oral	Via oral
Eslovénia	Alkaloid d.o.o., Slandrova ulica 4, Ljubljana 1231, Slovenia	folcodina	10 mg	Folkodin Alkaloid 10 mg trde kapsule	Cápsula	Via oral
Espanha	ROTTAPHARM, S.L.Avda. Diagonal, 67-69 Barcelona 08019 Spain	folcodina ; cineol ; água de loureiro-cerejeira ; mentol ; terpineol ; benzocaína	4 mg 3 mg 5mg 4 mg 2 mg 1 mg	Caltoson Balsamico	Comprimido	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Alliance Pharmaceuticals Limited, Avonbridge House, Bath Road, Chippenham, Wiltshire, SN15 2BB, United Kingdom	folcodina	5 mg	Pavacol-D	Líquido oral	Via oral
Reino Unido	Ayrton Saunders Limited, North Way, Walworth Industrial Estate, Andover, Hampshire, SP10 5AZ, United Kingdom	folcodina	5 mg	Pholcodine Linctus BP	Solução oral	Via oral
Reino Unido	Ayrton Saunders Limited, North Way, Walworth Industrial Estate, Andover, Hampshire, SP10 5AZ, United Kingdom	folcodina	5 mg	Cupal Linctus	Líquido oral	Via oral
Reino Unido	Beecham Group PLC, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, United Kingdom	Pseudoefedrina Hydrochloride ; Folcodina ; Paracetamol	60mg; 10 mg, 1000 mg	Day Nurse	Solução oral	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Beecham Group PLC, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, United Kingdom	Pseudoefedrina Hydrochloride ; Folcodina ; Paracetamol	30 mg, 5 mg, 500 mg	Day Nurse	Cápsula	Via oral
Reino Unido	Beecham Group PLC, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, United Kingdom	Promethazine Hydrochloride, Paracetamol, Bromidrato de dextrometorfano Folcodina; Pseudoefedrina	10mg 500mg 7.5mg 5mg 30mg	Day and Night Nurse capsules (nb this is a combination of Day Nurse and Night Nurse capsules in one pack)	Cápsula	Via oral
Reino Unido	Beecham Group PLC, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, United Kingdom	Folcodina; Diphenhydramine hydrochloride	3.75mg/5ml; 12.5mg/5ml	Cough Nurse Night Time Syrup	Líquido oral	Via oral
Reino Unido	Bell Sons & Company Druggist limited. Gifford House, Slaidburn Crescent, Southport, Mersyside, PR9 9AL, United Kingdom	folcodina	0.1%w/w	Bell Pholcodine Linctus	Líquido oral	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Bell Sons & Company Druggist limited. Gifford House, Slaidburn Crescent, Southport, Mersyside, PR9 9AL, United Kingdom	folcodina	0.2% w/w	Bell Strong Pholcodine Linctus	Líquido oral	Via oral
Reino Unido	Ernest Jackson and company Limited, 29 High Street, Crediton, Devon, EX17 3AP, United Kingdom	folcodina	0.12%w/w	Potter's Pholcodine cough pastilles	Pastilha	Via oral
Reino Unido	LCM Limited, Linthwaite, Huddersfield, West Yorkshire, HD7 5QH, United Kingdom	folcodina	5 mg	Pholcodine Linctus BP	Solução oral	Via oral
Reino Unido	Line Range Limited, c/o Orbis consumer products Limited, Cunard Road, Park Royal, London NW10 6PN, United Kingdom	Cloridrato de pseudoefedrina ; Folcodina ; Cloridrato de difenidramina ; Paracetamol ; Etanol	6.67 mg, 1.67 mg, 1.67 mg, 100 mg, 96% 1ml	Night time Cold relief	Solução oral	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Line Range Limited, c/o Orbis consumer products Limited, Cunard Road, Park Royal, London NW10 6PN, United Kingdom	Cloridrato de pseudoefedrina ; Folcodina ; Paracetamol	6.67 mg/5ml, 1.67 mg/5ml, 100 mg/5ml	Day time cold relief	Líquido oral	Via oral
Reino Unido	LPC Medical (UK) Limited, 2 Covent Garden Close, Luton, Bedfordshire, LU4 8QB, United Kingdom	folcodina	10 mg	Hill's Balsam Dry cough liquid	Solução oral	Via oral
Reino Unido	Mcneil Products Limited, Regulatory Affairs, Dorking Road, Walton Oaks, KT20 7NS, United Kingdom	folcodina	2 mg	Benylin Children's dry cough	Xarope	Via oral
Reino Unido	Novartis Consumer Health UK Limited, Wimbleshurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, United Kingdom	Cloridrato de prometazina; Folcodina	1.5mg, 1.5 mg	Tixylix night cough oral solution	Solução oral	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Novartis Consumer Health UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, United Kingdom	Pseudoefedrina Hydrochloride ; Maleato de clorofenamina ; Folcodina	20 mg, 2 mg, 5 mg	Tixylix cough and Cold	Xarope	Via oral
Reino Unido	Novartis Consumer Health UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, United Kingdom	Folcodina	4mg	Tixylix Dry cough	Solução oral	Via oral
Reino Unido	Pinewood Laboratories Limited, Ballymacarbry, Clonmel, Co Tipperary, Ireland	folcodina	5 mg	Pholcodine Cough Linctus	Xarope	Via oral
Reino Unido	Pinewood Laboratories Limited, Ballymacarbry, Clonmel, Co Tipperary, Ireland	folcodina	10 mg	Strong Pholcodine Linctus BP	Solução oral	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Sterling Pharmaceuticals Limited, 288 Upper Balsall Heath Road, Birmingham, B12 9DR, United Kingdom	folcodina	5 mg	Pholcodine Linctus BP.	Solução oral	Via oral
Reino Unido	Sterling Pharmaceuticals Limited, 288 Upper Balsall Heath Road, Birmingham, B12 9DR, United Kingdom	folcodina	10 mg	Strong Pholcodine Linctus BP.	Solução oral	Via oral
Reino Unido	The Boots company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA United Kingdom	diphenhydramine Chloride ; Folcodina	12.5 mg 3.75 mg	Boots cough relief for Adults Liquid	Solução oral	Via oral
Reino Unido	The Boots company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA United Kingdom	diphenhydramine Chloride ; Folcodina	12.5 mg, 1.5 mg	Boots cough relief for Children Syrup	Solução oral	Via oral
Reino Unido	The Boots company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA United Kingdom	Folcodina	2 mg	Boots Dry Cough Syrup 6 years+	Xarope	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	The Boots company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA United Kingdom	Paracetamol, Pseudoefedrina Hydrochloride, Folcodina	3.333 %w/v, 0.2% w/v, 0.033 % w/v	Boots Night cough relief oral solution	Solução oral	Via oral
Reino Unido	The Boots company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA United Kingdom	Paracetamol ; Cloridrato de pseudoefedrina ; Folcodina	3.333 %w/v, 0.2% w/v 0.033 % w/v	Boots Day cold and Flu relief oral solution	Solução oral	Via oral
Reino Unido	The Boots company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA United Kingdom	Paracetamol ; Cloridrato de pseudoefedrina ; Cloridrato de difenidramina ; Folcodina	3.333 %w/v, 0.2% w/v, 0.083% w/v, 0.033 % w/v	Boots Pharmacy cold and Flu night liquid	Solução oral	Via oral
Reino Unido	The Boots company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA United Kingdom	Folcodina ; Paracetamol ; Pseudoefedrina Hydrochloride	5 mg 500mg 30mg	Boots Pharmacy cold and Flu Day capsules	Cápsula	Via oral
Reino Unido	The Boots company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA United Kingdom	Folcodina ; Paracetamol ; Diphenhydramine Pseudoefedrina Hydrochloride	5 mg, 500mg, 12.5mg 30mg	Boots Pharmacy Cold and Flu Night Capsules	Cápsula	Via oral
Reino Unido	The Boots company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA United Kingdom	folcodina	0.1% w/w	Boots Pholcodine Linctus BP	Solução oral	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	The Boots company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA United Kingdom	Folcodina; Paracetamol; diphenhydramine hydrochloride; Pseudoefedrina hydrochloride	5mg 500mg 12.5mg 30mg	Boots Pharmacy Cold and Flu 24 Hour Capsules (Nb this is a pack containing a combination of Day and Night capsules)	Cápsula	Via oral
Reino Unido	Thornton & Ross Limited, Linthwaite, Huddersfield, West Yorkshire, HD7 5QH United Kingdom	Folcodina ; Cloridrato de efedrina ; Maleato de clorofenamina	5mg, 8mg, 2mg	Cofsed Linctus	Líquido oral	Via oral
Reino Unido	Thornton & Ross Limited, Linthwaite, Huddersfield, West Yorkshire, HD7 5QH United Kingdom	Folcodina ; Cloridrato de efedrina ; Maleato de clorofenamina	2mg, 4mg, 1mg	Cofsed Paediatric Linctus	Líquido oral	Via oral
Reino Unido	Thornton & Ross Limited, Linthwaite, Huddersfield, West Yorkshire, HD7 5QH United Kingdom	folcodina	5mg	Care Pholcodine 5mg/5ml Oral solution	Líquido oral	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Dosagem	Nome de fantasia Nome	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Thornton & Ross Limited, Linthwaite, Huddersfield, West Yorkshire, HD7 5QH United Kingdom	folcodina	2mg	Galenphol Paediatric Linctus oral liquid 2.0 mg/5ml	Líquido oral	Via oral
Reino Unido	Thornton & Ross Limited, Linthwaite, Huddersfield, West Yorkshire, HD7 5QH United Kingdom	folcodina	10mg	Galenphol Strong Linctus	Solução oral	Via oral
Reino Unido	Thornton & Ross Limited, Linthwaite, Huddersfield, West Yorkshire, HD7 5QH United Kingdom	folcodina	5 mg	Covonia Dry cough sugar free formula	Líquido oral	Via oral
Reino Unido	Wise Pharmaceuticals Limited, 7 Oxford Street, Manchester, M1 4PB, United Kingdom	folcodina	5 mg	Pholcodine Linctus BP	Solução oral	Via oral
Reino Unido	Wise Pharmaceuticals Limited, 7 Oxford Street, Manchester, M1 4PB, United Kingdom	folcodina	10 mg	Strong Pholcodine Linctus	Solução oral	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado apresentados pela EMA

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo folcodina (ver Anexo I)

Antecedentes

A folcodina é um opiáceo com ação antitússica central utilizado para o tratamento da tosse e sintomas de constipação em crianças e adultos. Os primeiros estudos clínicos realizados sobre a eficácia da folcodina enquanto agente antitússico datam da década de 50. A folcodina é comercializada há décadas na União Europeia onde, atualmente, existem Autorizações de Introdução no Mercado na Bélgica, Eslovénia, Espanha, França, Irlanda, Lituânia, Luxemburgo, Malta e Reino Unido, como medicamento sujeito a receita médica ou medicamento de venda livre.

Em 28 de Janeiro de 2011, a França desencadeou um procedimento de consulta previsto no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada. Foi solicitado ao CHMP a emissão de um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo folcodina deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

As preocupações da Agência de Medicamentos de França decorreram do potencial risco de a folcodina poder conduzir a sensibilização pela IgE aos agentes bloqueadores neuromusculares (NMBA). Tem sido publicada literatura que sugere a existência de uma ligação entre o consumo da folcodina e a sensibilização cruzada aos NMBA, resultando em reações anafiláticas durante cirurgias. Os dados publicados referem-se essencialmente à Noruega e à Suécia, onde a folcodina deixou de ser comercializada. Em França, dados de notificações espontâneas sugerem um aumento de 25% do número de choques anafiláticos aos NMBA no período 2008/2009 em comparação com o período 2003/2004. Isto coincide com um aumento de 9% a nível do consumo de medicamentos contendo folcodina em França entre os dois períodos. Em consequência disto, a Agência de Medicamentos de França mudou o estatuto de prescrição dos medicamentos contendo folcodina para medicamentos sujeitos a receita médica exclusivamente e desencadeou o presente procedimento de consulta.

Discussão científica

Tem-se assistido a uma extensa utilização dos medicamentos contendo folcodina ao longo de várias décadas, o que permitiu a recolha de dados de segurança relevantes. A maioria dos acontecimentos adversos notificados nos ensaios clínicos, literatura e experiência pós-introdução no mercado consiste em distúrbios gastrointestinais e distúrbios psiquiátricos, que são acontecimentos adversos conhecidos e notificados com frequência com os opiáceos. Os dados existentes parecem indicar que a folcodina é pelo menos tão eficaz quanto a codeína, com a vantagem de não partilhar o mesmo potencial de criação de dependência.

Nos últimos anos, observações na Noruega levaram uma equipa de investigadores a levantar a possibilidade de o consumo elevado de misturas para a tosse nestes países estar relacionado com o aumento da prevalência dos anticorpos IgE anti folcodina, morfina e suxametónio e, em última análise, uma incidência mais elevada de reações anafiláticas mediadas pela IgE aos NMBA^{1,2}. Com base em análises imunológicas que determinam a prevalência dos anticorpos contra estas substâncias ativas em diferentes populações, assim como nas taxas de notificação de anafilaxia relacionada com os NMBA durante as anestésias, os investigadores concluíram que a retirada da folcodina do mercado na Noruega baixou significativamente, no espaço de 1 a 2 anos, os níveis de IgE e anticorpos IgE contra a folcodina e, no espaço de 3 anos, a frequência de anafilaxia suspeita com NMBA. Os dados da Suécia onde a folcodina não é comercializada desde a década de 80 são indicativos, tal como na Noruega, de que o nível de sensibilização da IgE à folcodina tem vindo a diminuir com o tempo, paralelamente a uma diminuição do número de casos de anafilaxia relacionados com NMBA³.

¹ Johansson SGO *et al.* National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study. *Allergy* 2010 Apr; 65 (4): 498-502.

² Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, de Pater GH. IgE-sensitisation to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011; 66: 955-960.

³ Johansson SGO *et al.* Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy* 2009; 64: 820-821.

As evidências que suportam este dado provêm de estudos ecológicos realizados por uma única equipa de investigação com base em reações adversas aos NMBA notificadas espontaneamente. Apesar de os dados da Suécia e da Noruega parecerem ser consistentes, outros fatores podem explicar as observações. Nos últimos anos, a rede norueguesa para a anafilaxia sob anestesia geral, que recolhe estas notificações, tem estado sujeita a uma promoção menos intensa e, por conseguinte, é possível que a diminuição observada em termos de notificação não reflita verdadeiramente uma ocorrência mais baixa. Nota-se também que, na Noruega, apesar de se constatar um número menor de notificações de anafilaxia desde a retirada da folcodina, a gravidade das reações notificadas não sofreu qualquer alteração. As reações de classe II e III continuam a representar a maioria dos casos notificados, tal como quando a folcodina era comercializada.

A ausência de qualquer notificação de reação anafilática mediada pela IgE aos NMBA na Suécia desde 1990 levanta questões adicionais sobre a fiabilidade dos dados já que, independentemente da utilização da folcodina, seria de esperar que os NMBA causassem reações anafiláticas e, aparentemente, os dados suecos não refletem essa taxa de fundo prevista.

Em países com pequenas populações como a Noruega (4,8 milhões) e a Suécia (9,3 milhões), fatores de confundimento, como uma mudança dos procedimentos anestésicos, do tipo de medicamentos utilizados nas anestésias e da utilização global dos NMBA, podem ser importantes na explicação dos achados.

Mesmo pressupondo que existe alguma plausibilidade biológica para a sensibilização à folcodina e que os casos notificados de forma espontânea refletem a prevalência real de reações anafiláticas durante as cirurgias, uma ampla gama de outros agentes pode ser também responsável. Se, na realidade, outras substâncias contendo íons de amónio quaternário têm capacidade para induzir sensibilização cruzada aos NMBA e se tais substâncias podem ser encontradas em inúmeros produtos de uso doméstico, a especificidade da IgE à folcodina tem de ser questionada. Isto pode explicar o que faz com que dados de países como os EUA ou os Países Baixos não encaixem na hipótese da folcodina: nestes países, a folcodina não é comercializada e, ainda assim, a prevalência da IgE anti folcodina e morfina foi considerada alta. Em última análise, mesmo se a prevalência da sensibilização for elevada, a relevância clínica destes achados continua a ser questionável.

Uma questão adicional a ter em conta é o facto de as reações anafiláticas à folcodina em si parecerem ser raras. São muito poucos os casos descritos com uma substância extensamente utilizada durante décadas e que está até disponível em alguns países sem necessidade de receita médica.

Consultou-se um grupo *ad-hoc* de peritos composto maioritariamente por imunologistas e anesthesiologistas para aconselharem o CHMP nesta questão. O grupo teve opiniões divididas acerca da força das evidências de uma associação entre a exposição à folcodina e as reações alérgicas aos NMBA, apesar de se ter acordado que esta é uma questão que requer investigação adicional.

A maioria dos peritos considerou que, apesar de a sensibilização à folcodina e de o desenvolvimento de reações alérgicas aos NMBA ser uma possibilidade, as evidências existentes são fracas devido, essencialmente, a inconsistências e enviesamento metodológico. Para fundamentar este parecer, alguns peritos referiram-se aos dados dos EUA, que mostram que existe uma sensibilização mesmo na ausência do consumo de folcodina, o que reforça a opinião de que outras substâncias são capazes de desencadear este tipo de sensibilização cruzada. Outros peritos questionaram a especificidade dos testes utilizados pela equipa de investigação norueguesa para a deteção da sensibilização da IgE à folcodina, referiram-se à ausência de um critério de inclusão rigoroso para a anafilaxia (ou seja, permitindo casos com recuperação espontânea ou com uma apresentação «ligeira») nas investigações, e foi também feita referência à utilização de acontecimentos adversos notificados de forma espontânea para determinar a incidência de

anafilaxia relacionada com os NMBA. Foram apresentados pareceres divergentes relativamente à força das evidências epidemiológicas, com base nas experiências sueca e norueguesa e na quase experiência resultante da descontinuação do fármaco nos dois países, em momentos diferentes, e na plausibilidade biológica da hipótese.

Os peritos consideraram também que a decisão de utilizar um NMBA se baseia na necessidade clínica e, como tal, não pode ser evitada, independentemente do historial de utilização da folcodina. Por conseguinte, atualmente, a exposição à folcodina antes de uma anestesia não está a ser estudada e o mais provável é que este fosse um processo complicado, na medida em que a maioria dos doentes não saberá ou não se lembrará que a tomaram. Numa situação real em que os especialistas não têm possibilidade de tomar este fator em linha de conta na prática clínica, o estudo da exposição à folcodina em doentes individuais antes de uma anestesia não é considerado benéfico na medida em que não alterará a prática anestésica.

Existe um vasto conjunto de referências da literatura que demonstra a existência de propriedades supressoras da tosse de ação central dos opiáceos e folcodina, mais especificamente, tem vindo a ser utilizada nesta indicação desde a década de 50. Na medida em que se trata de um medicamento antigo, a metodologia empregue na maioria dos estudos sobre a eficácia com a folcodina seria considerada fraca pelos padrões modernos. Grande parte dos estudos não foram adequadamente controlados, nem com medicações ativas nem com placebo, e alguns foram realizados utilizando medicamentos de associação, o que dificulta o isolamento e a determinação da eficácia do componente simples folcodina. Não foi realizado qualquer estudo sobre os efeitos a longo prazo da folcodina. Não obstante, os dados existentes são consistentes e fundamentam a eficácia da folcodina no tratamento da tosse não produtiva aguda.

O estudo mais recente realizado por Zambon e publicado em 2006, que comparou a folcodina e o dextrometorfano segundo um desenho aleatorizado e com ocultação, veio mostrar que estes dois medicamentos tinham uma eficácia semelhante na redução das frequências tússicas diurna e noturna em doentes adultos com tosse não produtiva aguda. Ainda que com limitações, como a ausência de um braço de controlo com placebo e a natureza não-validada e subjetiva dos resultados (frequência e intensidade da tosse), observou-se um efeito neste estudo logo no início do tratamento. Os resultados suportam a eficácia da folcodina no tratamento da tosse não produtiva aguda.

Conclusão e recomendações

Tendo em conta o acima exposto, o CHMP concluiu que as evidências de uma ligação entre a folcodina e a anafilaxia relacionada com um NMBA são circunstanciais, não totalmente consistentes e não sustentam a conclusão de que existe um risco significativo de sensibilização cruzada aos NMBA e subsequente desenvolvimento de anafilaxia durante uma cirurgia. São necessários dados adicionais para esclarecer a possibilidade de uma associação entre a utilização de folcodina e a anafilaxia relacionada com NMBA.

Por conseguinte, o Comité concluiu que, com base nas informações atualmente disponíveis, os benefícios da folcodina no tratamento da tosse não produtiva são superiores aos riscos e que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo folcodina no tratamento da tosse não produtiva é positiva em condições normais de utilização. Por conseguinte, o Comité recomendou a manutenção da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo folcodina.

Não obstante, o Comité considerou que há necessidade de estudar mais aprofundadamente a possibilidade de existência de uma associação entre a utilização da folcodina e a anafilaxia relacionada com os NMBA. Para este efeito, os titulares da Autorização de Introdução no Mercado realizarão um estudo de caso-controlo, conforme descrito no Anexo III do presente parecer. O protocolo preliminar do estudo será apresentado ao CHMP no espaço de 3 meses a contar da decisão da Comissão.

Considerando que, no âmbito do presente procedimento:

- O CHMP já procedeu à avaliação das evidências disponibilizadas até à data pelos Estados-Membros sobre a questão vertente e que essa avaliação lhe permitiu identificar insuficiências;
- As propostas preliminares relativas ao protocolo do estudo apresentadas por diversos titulares da Autorização de Introdução no Mercado já foram examinadas pelo CHMP no decurso do procedimento de consulta;

O Comité considera importante coordenar a revisão do protocolo do estudo de caso-controlo, por forma a assegurar que os estudos sejam de molde a gerar os dados necessários à avaliação da eventual associação entre a utilização da folcodina e a anafilaxia relacionada com os NMBA.

Fundamentos para a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado

O Comité reviu os dados disponíveis relacionados com a segurança e eficácia da folcodina, mais especificamente os dados que fundamentam a existência de uma ligação entre a utilização da folcodina e o desenvolvimento de anafilaxia relacionada com os NMBA.

O Comité considerou que as evidências de uma associação entre a utilização da folcodina e o desenvolvimento de anafilaxia relacionada com os NMBA são circunstanciais, não totalmente consistentes e, por conseguinte, não sustentam a conclusão de que existe um risco significativo de sensibilização cruzada aos NMBA e subsequente desenvolvimento de anafilaxia durante uma cirurgia.

O Comité considerou também que os dados obtidos em ensaios clínicos e a utilização extensa pós-introdução no mercado demonstraram a eficácia da folcodina no tratamento da tosse não produtiva.

Por conseguinte, o Comité concluiu que, com base nas informações atualmente disponíveis, a relação benefício-risco dos medicamentos contendo folcodina no tratamento da tosse não produtiva é positiva em condições normais de utilização.

O Comité recomendou a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I.

As condições que afetam as Autorizações de Introdução no Mercado são apresentadas no Anexo III.

Anexo III

Condições da Autorização de Introdução no Mercado

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar, quando aplicável, que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

Será realizado um estudo de caso-controlo para analisar mais aprofundadamente a possibilidade de existência de uma associação entre a utilização de folcodina e as reações anafiláticas relacionadas com os NMBA. Um protocolo preliminar do estudo será apresentado ao CHMP para avaliação e aprovação no espaço de 3 meses a contar da decisão da Comissão. O relatório final do estudo deverá ser apresentado às Autoridades Nacionais Competentes até Dezembro de 2016.