

Anexo I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos, vias de administração, titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados membros

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Astellas Pharma GmbH Linzerstrasse 221 E02 1140 Wien Austria	Codeína	Codipertussin 697 mg/100 ml Konzentrat - Tropfen	697 mg/100 ml	Gotas orais, suspensão	Via oral
Austria	Astellas Pharma GmbH Linzerstrasse 221 E02 1140 Wien Austria	Codeína	Codipertussin 230 mg/100 ml Hustensaft	230 mg/100 ml	Suspensão oral	Via oral
Bélgica	Laboratoria Qualiphar N.V/S.A Rijksweg 9 2880 Bornem Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado	Bromophar	0,63 mg/ml	Xarope	Via oral
Bélgica	Medgenix Benelux n.v. Vliegveld 21 8560 Wevelgem Belgium	Codeína	Broncho- Pectoralis Codeïne	1 mg/ml	Xarope	Via oral
Bélgica	Laboratoires Belges Pharmacobel SA Avenue de Scheut, 46-50 1070 Brussels Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado	Bronchodine	2 mg/ml	Xarope	Via oral
Bélgica	Johnson & Johnson Consumer NV/SA Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado	Bronchosedal codeine	0,92 mg/ml	Xarope	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Laboratoria Qualiphar N.V/S.A Rijksweg 9 2880 Bornem Belgium	Codeína	Codeine siroop P.B.V./B.F.V.	2 mg/g	Xarope	Via oral
Bélgica	Conforma NV Zenderstraat 10 9070 Destelbergen Belgium	Codeína	Codeinesiroop Eucalyptolsmaak Conforma	2,67 mg/ml	Xarope	Via oral
Bélgica	Medgenix Benelux n.v. Vliegveld 21 8560 Wevelgem Belgium	Codeína	Codeinoform Medgenix	0,5 mg/ml	Xarope	Via oral
Bélgica	Laboratoria Qualiphar N.V/S.A Rijksweg 9 2880 Bornem Belgium	Codeína	Codeinoform Qualiphar	0,5 mg/g	Xarope	Via oral
Bélgica	Laboratoria Qualiphar N.V/S.A Rijksweg 9 2880 Bornem Belgium	Codeína	Codocalyptol	1 mg/ml	Xarope	Via oral
Bélgica	Medgenix Benelux n.v. Vliegveld 21 8560 Wevelgem Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado Eucaliptol	Eucalytpine Lebrun Kinderen	5 mg 80 mg	Supositório	Via retal

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Medgenix Benelux n.v. Vliegveld 21 8560 Wevelgem Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado Eucaliptol	Eucalyptine Lebrun volwassenen	20 mg 120 mg	Supositório	Via retal
Bélgica	Tilman sa Z.I Sud 15 5377 Baillonville Belgium	Codeína Sulfogaiacol	Eucalytux	1 mg/ml 20 mg/ml	Xarope	Via oral
Bélgica	Meda Pharma sa Chaussée de la Hulpe, 166 1170 Brussels Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado	Glottyl	0,766 mg/ml	Xarope	Via oral
Bélgica	Laboratoria Qualiphar N.V/S.A Rijksweg 9 2880 Bornem Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado Guaifenesina	Inalpin	0,632 mg/ml 6,32 mg/ml	Xarope	Via oral
Bélgica	Conforma NV Zenderstraat 10 9070 Destelbergen Belgium	Codeína	Sirupus Codeini Conforma	2 mg/ml	Xarope	Via oral
Bélgica	Laboratoria Qualiphar N.V/S.A Rijksweg 9 2880 Bornem Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado	Toularynx Codeine	0,77 mg/ml	Xarope	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Takeda Belgium SCA-CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado	Toux-San Codeine suikervrij	1 mg/ml	Xarope	Via oral
Chipre	M S Jacovides & Co Ltd 8 Ayios Nicolaos Street Lefkosia 1511 Cyprus	Fosfato de codeína Cloridrato de efedrina Cloreto de amónio Maleato de carbinoxamina	Dulsana with codeine liquid	2 mg 0,8 mg 20 mg 0,4 mg	Xarope	Via oral
Chipre	Omega Pharma Hellas S.A. 19th km Nat. Road Athens-Lamia New Erythraia Greece 14671	Paracetamol Fosfato de codeína hemihidratado Cafeína	SOLPADEINE SOLUBLE TABLET	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido efervescente	Via oral
Chipre	Omega Pharma Hellas S.A. 19th km Nat. Road Athens-Lamia New Erythraia Greece 14671	Paracetamol Fosfato de codeína hemihidratado Cafeína	SOLPADEINE TABLET	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido	Via oral
Chipre	George Petrou Ltd 50 Areos Street 2234 Latsia Nicosia Cyprus	Fosfato de codeína Paracetamol Cafeína Ascorbato de sódio Cloridrato de fenilefrina Ácido ascórbico Cloridrato de difenidramina	Uniflu with Gregovite C	10 mg 500 mg 30 mg 155,54 mg 10 mg 144,46 mg 15 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Checa	Zentiva a.s. Einsteinova 24 851 01 Bratislava Slovak Republic	Fosfato de codeína hemihidratado	Codein Slovakofarma 15 mg	14,36 mg	Comprimido	Via oral
República Checa	Zentiva a.s. Einsteinova 24 851 01 Bratislava Slovak Republic	Fosfato de codeína hemihidratado	Codein Slovakofarma 30 mg	28,72 mg	Comprimido	Via oral
República Checa	TEVA Czech Industries s.r.o. Ostravská 305/29 74770 Opava - Komárov Czech Republic	Fosfato de codeína hemihidratado Extrato líquido de tomilho Quillaja saponaria Tintura de acónito Tintura de laranja doce	Pleumolysin	3,06 mg/ml 30 mg/ml 5 mg/ml 40 mg/ml 150 mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
República Checa	Zentiva k.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Prague 10 Czech Republic	Paracetamol Fosfato de codeína hemihidratado	Korylan	325 mg 28,73 mg	Comprimido	Via oral
República Checa	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, GlaxoSmithKline Export Ltd. Great West Road 980 Middlesex TW8 9GS Brentford United Kingdom	Paracetamol Cafeína Fosfato de codeína hemihidratado	Panadol Ultra	500 mg 30 mg 8 mg	Comprimido	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Checa	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, GlaxoSmithKline Export Ltd. Great West Road 980 Middlesex TW8 9GS Brentford United Kingdom	Paracetamol Cafeína Fosfato de codeína hemihidratado	Panadol Ultra Rapide	500 mg 30 mg 8 mg	Comprimido efervescente	Via oral
Dinamarca	Alternova A/S Lodshusvej 11 DK-4230 Skælskør Denmark	Codeína	Kodein "Alternova"	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Takeda Pharma A/S Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Denmark	Codeína	Kodein "DAK"	3 mg/ml	Solução oral	Via oral
Dinamarca	Takeda Pharma A/S Dybendal Alle 10 DK-2630 Taastrup Denmark	Codeína	Kodein "DAK"	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Amgros I/S Dampfærgevej 22 DK-2100 København Ø Denmark	Codeína	Kodein "SAD"	25 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	Takeda Pharma A/S Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Denmark	Codeína	Kodein "DAK"	8 mg/ml	Solução oral	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Estónia	Actavis UK Limited Whiddon Valley, Barnstaple Devon, EX32 8NS United Kingdom	Paracetamol Codeína	CO-CODAMOL	500 mg 8 mg	Comprimido	Via oral
Estónia	Omega Pharma Baltics SIA K. Ulmaņa gatve 119 Mārupe, LV-2167 Latvia	Paracetamol Codeína Cafeína	SOLPADEINE	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido	Via oral
Estónia	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hameenlinna Finland	Paracetamol Codeína	PARACETAMOL/C ODEINE VITABALANS	500 mg 30 mg	Comprimido	Via oral
Estónia	Zentiva k.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Prague 10 Czech Republic	Paracetamol Codeína	ALGOCALM	500 mg 30 mg	Comprimido	Via oral
Estónia	Omega Pharma Baltics SIA K. Ulmaņa gatve 119 Mārupe, LV-2167 Latvia	Paracetamol Codeína Cafeína	SOLPADEINE SOLUBLE	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido efervescente	Via oral
Finlândia	Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals AB Paciuksenkatu 21 PL 1406 00101 Helsinki Finland	Fosfato de codeína hemihidratado Cloridrato de efedrina Cloridrato de difenidramina Guaré	CODESAN COMP	3,13 mg 1,25 mg 1,25 mg 0,44 mg	Solução oral	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Finlândia	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hameenlinna Finland	Fosfato de codeína hemihidratado Guaifenesina Cloreto de amónio Extrato líquido de tomilho	KATAPEKT	1 mg 20 mg 25 mg 60 mg	Solução oral	Via oral
Finlândia	Orion Oy Orionintie 1 PL 65 02101 Espoo Finland	Fosfato de codeína hemihidratado Guaifenesina Cloreto de amónio Extrato líquido de tomilho	RECIPECT	0,958 mg 20 mg 25 mg 60 mg	Solução oral	Via oral
França	Laboratoires AMIDO 37, avenue Gabriel Péri BP 232 92503 Rueil-Malmaison Cedex France	Fosfato de codeína hemihidratado	CODATUX ENFANTS, suppositoire	48 mg	Supositório	Via retal
França	LABORATOIRE HEPATOUM 1 bis, rue de Plaisance 94130 Nogent Sur Marne France	Codeína	EUCALYPTINE LE BRUN, sirop	122 mg/100 ml	Xarope	Via oral
França	LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER 6, avenue de l'Europe, BP 51, 78401 Chatou Cedex France	Codeína	EUPHON, sirop	1 mg/1 ml	Xarope	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	ZAMBON France 13, rue René Jacques 92138 Issy-les-Moulineaux Cedex France	Fosfato de codeína hemihidratado	FLUDOUCIL, sirop	89 mg/100 ml	Xarope	Via oral
França	BOUCHARA-RECORDATI 70, avenue Du Général De Gaulle Immeuble "Le Wilson" 92800 Puteaux France	Codeína	NEO-CODION ENFANTS, sirop	109,8 mg/100 ml	Xarope	Via oral
França	Laboratoires AMIDO 37, avenue Gabriel Péri BP 232 92503 Rueil-Malmaison Cedex France	Fosfato de codeína hemihidratado	NEOPECTYL ENFANTS, sirop	18 mg/100 ml	Xarope	Via oral
França	Laboratoires AMIDO 37, avenue Gabriel Péri BP 232 92503 Rueil-Malmaison Cedex France	Fosfato de codeína hemihidratado	RHINATUX, gélule	14,36 mg	Cápsula dura	Via oral
França	Laboratoires THERICA 15, avenue Henry Dunant 27400 Louviers France	Codeína	TUSSICALM ENFANTS 0,025 POUR CENT, sirop	25,6 mg/100 ml	Xarope	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Laboratoires THERICA 15, avenue Henry Dunant 27400 Louviers France	Codeína	TUSSIPAX, comprimé pelliculé	10 mg	Comprimido	Via oral
França	Laboratoires THERICA 15, avenue Henry Dunant 27400 Louviers France	Codeína	TUSSIPAX, sirop	50 mg/100 ml	Xarope	Via oral
França	Laboratoires THERICA 15, avenue Henry Dunant 27400 Louviers France	Codeína	TUSSIPAX, solution buvable, gouttes	50 mg/100 ml	Solução oral	Via oral
França	Pierre Fabre Médicament 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Billancourt France	Codeína	POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium	11,8 mg/15 ml	Xarope	Via oral
França	Pierre Fabre Médicament 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Billancourt France	Codeína	POLERY ADULTES, sirop	64 mg/100 ml	Xarope	Via oral
Alemanha	AbZ-Pharma GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Fosfato de codeína hemihidratado	Codeinsaft-CT 5 mg/5 ml	5 mg/5 ml	Solução oral	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	AbZ-Pharma GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Fosfato de codeína hemihidratado	Codeintropfen-CT 1mg / Tropfen	2541 mg	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	Aristo Pharma GmbH Wallenroder Str. 8-10 13435 Berlin Germany	Fosfato de codeína hemihidratado	Tryasol Codein forte	3000 mg	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	Aristo Pharma GmbH Wallenroder Str. 8-10 13435 Berlin Germany	Fosfato de codeína hemihidratado	Tryasol Codein mite	290 mg	Solução oral	Via oral
Alemanha	Berlin-Chemie AG Glienicke Weg 125 12489 Berlin Germany	Fosfato de codeína hemihidratado	Codeinum phosphoricum Berlin-Chemie	30000 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Cassella-med GmbH & Co. KG Gereonsmühlengasse 1 50670 Köln Germany	Fosfato de codeína hemihidratado	Bronchicum Mono Codein Tropfen	3250 mg	Gotas orais, solução	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Desma GmbH Peter-Sander-Str. 41b 55252 Mainz-Kastel Germany	Fosfato de codeína hemihidratado	Codeinum phosphoricum Compren 30mg	30,0 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Desma GmbH Peter-Sander-Str. 41b 55252 Mainz-Kastel Germany	Fosfato de codeína hemihidratado	Codeinum phosphoricum Compren 50mg	50 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Desma GmbH Peter-Sander-Str. 41b 55252 Mainz-Kastel Germany	Fosfato de codeína hemihidratado	Codicompren 50mg retard	50 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	Hexal Aktiengesellschaft Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Fosfato de codeína hemihidratado	Codeintropfen HEXAL 0,5 mg/Tropfen Lösung zum Einnehmen	2300 mg	Gotas orais, solução	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	MaxMedic Pharma GmbH Pasinger Str. 16 82166 Gräfelfing Germany	Fosfato de codeína hemihidratado Fosfato de codeína hemihidratado	Tussoret Tag- / Nachtkapseln	40,72 mg 67,87 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	OPTIMED Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 5 50226 Frechen Germany	Fosfato de codeína hemihidratado	codi OPT	76,82 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	TUSSIN Pharma GmbH Menchestr. 22a 35274 Kirchhain Germany	Fosfato de codeína hemihidratado	Codipertussin mite Tabletten Codeinum phoph. 30 mg	30 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	TUSSIN Pharma GmbH Menchestr. 22a 35274 Kirchhain Germany	Fosfato de codeína hemihidratado	Codipertussin Tabletten Codeinum phoph. 50 mg	50 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	TUSSIN Pharma GmbH Menchestr. 22a 35274 Kirchhain Germany	Codeína Guaifenesina	Longtussin duplex Tag und Nacht N	35 mg 90 mg	Cápsula mole	Via oral
Alemanha	UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim Germany	Codeína	Codicaps mono 30 mg Weichkapsel	30 mg	Cápsula mole	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	Exelixis - Emporia Iatr. Eidon A.E L. Mesogion 501 153 43, Ag. Paraskevi Greece	Fosfato de codeína Cloridrato de efedrina	Sival-B	7,5 mg/5 ml 5 mg/5 ml	Xarope	Via oral
Hungria	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 17000 Praha 7 Czech Republic	Cloridrato de codeína dihidratado Cloridrato de efedrina	Coderetta N	5 mg 5 mg	Comprimido	Via oral
Hungria	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 17000 Praha 7 Czech Republic	Cloridrato de codeína dihidratado Cloridrato de efedrina	Coderit N	20 mg 20 mg	Comprimido	Via oral
Hungria	ExtractumPharma zrt. Megyeri út 64. Budapest, H-1044 Hungary	Cloridrato de codeína dihidratado Sulfoguaiacolato de potássio hemihidratado Hipofosfito de sódio Hipofosfito de cálcio	Erigon	44 mg 6180 mg 618 mg 2564 mg	Xarope	Via oral
Hungria	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GlaxoSmithKline Export Ltd Brentford TW8 9GS United Kingdom	Paracetamol Fosfato de codeína hemihidratado Cafeína	Panadol Ultra hard capsules	500 mg 8 mg 30 mg	Cápsula	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Hungria	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GlaxoSmithKline Export Ltd Brentford TW8 9GS United Kingdom	Paracetamol Fosfato de codeína hemihidratado Cafeína	Panadol Ultra effervescent tablets	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido efervescente	Via oral
Hungria	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GlaxoSmithKline Export Ltd Brentford TW8 9GS United Kingdom	Paracetamol Fosfato de codeína hemihidratado Cafeína	Panadol Ultra tablets	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Pinewood Laboratories Ltd. Trading as Pinewood Healthcare Ballymacarbry Clonmel Co.Tipperary	Fosfato de codeína	Codinex Codeine Phosphate 15mg/5ml Oral Solution	15 mg/5 ml	Solução oral	Via oral
Irlanda	Clonmel Healthcare Ltd Waterford Road Clonmel Co Tipperary Ireland	Paracetamol Fosfato de codeína hemihidratado Cafeína	Maxilief Effervescent Tablets	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido efervescente	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Irlanda	Reckitt Benckiser Ireland Ltd. 7 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Ireland	Ibuprofeno Fosfato de codeína hemihidratado	Nurofen Plus Tablets	200 mg 12,8 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Ireland) Limited Stonemasons Way Rathfarnam Dublin 16 Ireland	Paracetamol Fosfato de codeína hemihidratado	Panadeine Extra Strength Tablets	500 mg 12,8 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda	Chefaro Ireland Limited First Floor, Block A The Crescent Building Northwood Office Park Dublin 9 Ireland	Paracetamol Fosfato de codeína hemihidratado Cafeína	Solpadeine Capsules	500 mg 8 mg 30 mg	Cápsula	Via oral
Irlanda	Chefaro Ireland Limited First Floor, Block A The Crescent Building Northwood Office Park Dublin 9 Ireland	Paracetamol Fosfato de codeína hemihidratado Cafeína	Solpadeine Soluble Tablets	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido efervescente	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Irlanda	Chefaro Ireland Limited First Floor, Block A The Crescent Building Northwood Office Park Dublin 9 Ireland	Paracetamol Fosfato de codeína hemihidratado Cafeína	Solpadeine Tablets	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Phoenix Labs Ltd Unit 12 Bunkilla Plaza Bracetown Business Park Clonee, Co. Meath Ireland	Paracetamol Fosfato de codeína hemihidratado Cafeína Cloridrato de difenidramina Cloridrato de fenilefrina Ácido ascórbico	Uniflu Plus with Vitamin C Tablets	500 mg 10 mg 30 mg 15 mg 10 mg 300 mg	Comprimido	Via oral
Itália	Laboratorio Farmaceutico sit Specialita' Igienico Terapeutiche S.R.L. Via Cavour, 70 Mede 27035 Pavia Italy	Bromidrato de codeína Ederagenina	HEDERIX PLAN	600 mg/30 ml 4500 mg/30 ml	Gotas orais, solução	Via oral
Itália	Laboratorio Farmaceutico sit Specialita' Igienico Terapeutiche S.R.L. Via Cavour, 70 Mede 27035 Pavia Italy	Bromidrato de codeína Ederagenina	HEDERIX PLAN	10 mg 180 mg	Supositório	Via retal

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l. Via Sette Santi, 3 50131 Firenze Italy	Fosfato de codeína	BROMOCODEINA	7,5 mg/5 ml	Xarope	Via oral
Letónia	Herbapol Lublin S.A. ul. Diamentowa 25 20-471 Lublin Poland	Extrato líquido de pinheiro Lactato de cálcio Tintura de funcho Extrato líquido de celidónia Fosfato de codeína	Sirupus Pini compositus syrup	424 mg 64 mg 64 mg 10 mg 3 mg	Xarope	Via oral
Letónia	Omega Pharma Baltics, SIA K.Ulmana 119 LV-2167 Marupe Latvia	Paracetamol Codeína Cafeína	Solpadeine 500 mg/8 mg/30 mg tablets	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido	Via oral
Letónia	Omega Pharma Baltics, SIA K.Ulmana 119 LV-2167 Marupe Latvia	Paracetamol Codeína Cafeína	Solpadeine Soluble 500 mg/8 mg/30 mg soluble tablets	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido solúvel	Via oral
Lituânia	Omega Pharma Baltics, SIA K.Ulmana 119 LV-2167 Marupe Latvia	Paracetamol Codeína Cafeína	Solpadeine	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Lituânia	Omega Pharma Baltics, SIA K.Ulmana 119 LV-2167 Marupe Latvia	Paracetamol Codeína Cafeína	Solpadeine	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido solúvel	Via oral
Luxemburgo	Laboratoria Qualiphar N.V/S.A Rijksweg 9 2880 Bornem Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado Guaifenesina	Inalpin	9,48 mg/15 ml 94,8 mg/15 ml	Xarope	Via oral
Luxemburgo	Laboratoria Qualiphar N.V/S.A Rijksweg 9 2880 Bornem Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado	Bromophar	9,5 mg/15 ml	Xarope	Via oral
Luxemburgo	Johnson & Johnson Consumer NV/SA Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado	Bronchosedal codeine	0,92 mg/ml	Xarope	Via oral
Luxemburgo	Meda Pharma sa Chaussée de la Hulpe, 166 1170 Brussels Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado	Glottyl	0,766 mg/ml	Xarope	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Luxemburgo	BOUCHARA-RECORDATI 70, avenue Du Général De Gaulle Immeuble "Le Wilson" 92800 Puteaux France	Codeína	NEO-CODION ENFANTS, sirop	109,8 mg/100 ml	Xarope	Via oral
Luxemburgo	Laboratoria Qualiphar N.V/S.A Rijksweg 9 2880 Bornem Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado	Toularynx Codeine	11,49 mg/15 ml	Xarope	Via oral
Luxemburgo	Takeda Belgium SCA-CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Belgium	Fosfato de codeína hemihidratado	Toux-San Codeine	1 mg/ml	Xarope	Via oral
Malta	L.C.M. Limited Linthwaite, Huddersfield, West Yorkshire, HD7 5QH United Kingdom	Fosfato de codeína	Codeine Linctus BP	15 mg/5 ml	Solução oral	Via oral
Malta	Alliance Pharmaceuticals Avonbridge House Bath Road, Chippenham Wiltshire, SN15 2BB United Kingdom	Cafeína Fosfato de codeína Cloridrato de difenidramina Paracetamol Cloridrato de fenilefrina	Uniflu with Vitamin C Tablets	30 mg 10 mg 15 mg 500 mg 10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Malta	Chefaro Ireland Limited First Floor, Block A The Crescent Building Northwood Office Park Dublin 9 Ireland	Paracetamol Fosfato de codeína hemihidratado Cafeína	Solpadeine Soluble Tablets	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido efervescente	Via oral
Malta	M&A Pharmachem Limited Allenby Laboratories Wigan Road, Westhoughton Bolton BL5 2AL United Kingdom	Paracetamol Fosfato de codeína	Co-Codamol Tablets BP 8/500mg	500 mg 8 mg	Comprimido	Via oral
Polónia	Herbapol - Lublin S.A. ul. Diamentowa 25 20-471 Lublin Poland	Extrato líquido de pinheiro Corante de funcho Fosfato de codeína hemihidratado	HERBAPini	442 mg/5 ml 64 mg/5 ml 3 mg/5 ml	Xarope	Via oral
Polónia	Wrocławskie Zakłady Zielarskie "Herbapol" S.A. ul. Św. Mikołaja 65/68 50-951 Wrocław Poland	Polverato de tomilho Fosfato de codeína hemihidratado	Neoazarina	316 mg 10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Wrocławskie Zakłady Zielarskie "Herbapol" S.A. ul. Św. Mikołaja 65/68 50-951 Wrocław Poland	Extrato líquido de pinheiro Corante de funcho Fosfato de codeína hemihidratado	Sirupus Pini compositus	440 mg/5 ml 64 mg/5 ml 3,2 mg/5 ml	Xarope	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o. ul. Partyzancka 133/151 95-200 Pabianice Poland	Extrato líquido de pinheiro Corante de anis Fosfato de codeína hemihidratado	Syrop sosnowy złożony Aflofarm	1283,1 mg/15 ml 194,4 mg/15 ml 9,72 mg/15 ml	Xarope	Via oral
Polónia	Zakłady Farmaceutyczne "UNIA" Spółdzielnia Pracy ul. Chłodna 56/60 00-872 Warszawa Poland	Fosfato de codeína hemihidratado Sulfogaiacol	Thiocodin	15 mg 300 mg	Comprimido	Via oral
Polónia	Zakłady Farmaceutyczne "UNIA" Spółdzielnia Pracy ul. Chłodna 56/60 00-872 Warszawa Poland	Fosfato de codeína hemihidratado Sulfogaiacol	Thiocodin	15 mg/10 ml 300 mg/10 ml	Xarope	Via oral
Polónia	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. Pelplińska 19 83-200 Starogard Gdański Poland	Ácido acetilsalicílico Fosfato de codeína	Ascodan	400 mg 8 mg	Comprimido	Via oral
Polónia	Reckitt Benckiser (Poland) S.A. Okunin 1 05-100 Nowy Dwór Mazowiecki Poland	Ibuprofeno Fosfato de codeína	Nurofen Plus	200 mg 12,8 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	Omega Pharma Poland Sp. z o.o. Al.Niepodległości 18 02-653 Warszawa Poland	Paracetamol Fosfato de codeína Cafeína	Solpadeine	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido efervescente	Via oral
Polónia	Omega Pharma Poland Sp. z o.o. Al.Niepodległości 18 02-653 Warszawa Poland	Paracetamol Fosfato de codeína Cafeína	Solpadeine	500 mg 8 mg 30 mg	Comprimido	Via oral
Polónia	Omega Pharma Poland Sp. z o.o. Al.Niepodległości 18 02-653 Warszawa Poland	Paracetamol Fosfato de codeína Cafeína	Solpadeine	500 mg 8 mg 30 mg	Cápsula	Via oral
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso 123 - Queluz de Baixo P.O. Box 1001 2734-501 Barcarena Portugal	Codeína Feniltoloxamina	Codipront	30 mg 10 mg	Cápsula	Via oral
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso 123 - Queluz de Baixo P.O. Box 1001 2734-501 Barcarena Portugal	Codeína Feniltoloxamina	Codipront	2,22 mg/ml 0,733 mg/ml	Xarope	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Confar - Consórcio Farmacêutico, Lda. Rua Félix Correia, 1-B 1500-271 Lisboa Portugal	Codeína Sulfoguaiacolato de potássio Benzoato de sódio	Codol	10 mg 50 mg 100 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	ITF Healthvita, Unipessoal Lda Rua Consiglieri Pedroso 123 - Queluz de Baixo 2730-056 Barcarena Portugal	Codeína	Toseína	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
Roménia	S.C. MAGISTRA C & C S.R.L. Bd-ul Aurel Vlaicu nr. 82 A Constanța, cod postal 900055 Romania	Fosfato de codeína	CODEINĂ FOSFAT MCC 15 mg	15 mg	Comprimido	Via oral
Roménia	FARMACOM S.A. Str. Zizinului Nr. 112 cod postal 500407 Braşov Romania	Fosfato de codeína	FARMACOD	15 mg	Comprimido	Via oral
Roménia	SINTOFARM SA Str. Ziduri intre Vii nr. 22 Sector 2 Bucuresti, Cod postal 023324 Romania	Fosfato de codeína	FOSFAT DE CODEINĂ 15 mg	15 mg	Comprimido	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Roménia	SLAVIA PHARM S.R.L. B-dul Theodor Pallady, nr. 44C Sector 3 cod postal 032266, București Romania	Fosfato de codeína	CODEINĂ FOSFAT 15mg	15 mg	Comprimido	Via oral
Roménia	S.C. BIO EEL S.R.L. Str. Bega Nr. 4, Târgu-Mureș cod postal 540390 Romania	Fosfato de codeína	CODEINĂ FOSFORICĂ	15 mg	Comprimido	Via oral
Roménia	S.C. LABORMED PHARMA S.A., ROMANIA Bd. Theodor Pallady nr. 44B sector 3, București Romania	Fosfato de codeína	CODEINĂ FOSFAT LPH 15 mg	15 mg	Comprimido	Via oral
Roménia	S.C. ARENA GROUP S.A. Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31 Sector 2 București, cod postal 024022 Romania	Fosfato de codeína Sulfoguaiacolato de potássio	TUSOCALM 7,5mg/120mg	7,5 mg 120 mg	Comprimido	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Eslovaca	Zentiva a.s. Einsteinova 24 851 01 Bratislava Slovak Republic	Codeína	Codein - SLOVAKOFARMA 15 mg	15 mg	Comprimido	Via oral
República Eslovaca	Zentiva a.s. Einsteinova 24 851 01 Bratislava Slovak Republic	Codeína	Codein - SLOVAKOFARMA 30 mg	30 mg	Comprimido	Via oral
República Eslovaca	TEVA Czech Industries s.r.o. Ostravská 305/29 74770 Opava - Komárov Czech Republic	Saponina Saponaria Codeína Tintura de acónito Tintura de Aurantii amari pericarpium Extrato líquido de tomilho	PLEUMOLYSIN	5 mg/1 ml 3,06 mg/1 ml 40 mg/1 ml 150 mg/1 ml 30 mg/1 ml	Gotas orais, solução	Via oral
República Eslovaca	Zentiva k.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Prague 10 Czech Republic	Paracetamol Codeína	Korylan	325 mg 21,17 mg	Comprimido	Via oral
República Eslovaca	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, GlaxoSmithKline Export Ltd. Great West Road 980 Middlesex TW8 9GS Brentford United Kingdom	Paracetamol Cafeína Codeína	Panadol Ultra	500 mg 30 mg 8 mg	Comprimido	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Eslovaca	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, GlaxoSmithKline Export Ltd. Great West Road 980 Middlesex TW8 9GS Brentford United Kingdom	Paracetamol Cafeína Codeína	Panadol Ultra	500 mg 30 mg 8 mg	Cápsula	Via oral
República Eslovaca	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, GlaxoSmithKline Export Ltd. Great West Road 980 Middlesex TW8 9GS Brentford United Kingdom	Paracetamol Cafeína Codeína	Panadol Ultra Rapide	500 mg 30 mg 8 mg	Comprimido efervescente	Via oral
Eslovénia	ALKALOID-INT d.o.o. Šlandrova ulica 4 1231 Ljubljana-Črnuče Slovenia	Fosfato de codeína sesqui-hidratado	KODEINIJEV FOSFAT ALKALOID-INT 30 mg tablete	30 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Laboratorio Estedi, S.L. Montseny, 41 08012 Barcelona Spain	Fosfato de codeína	Histaverin 10 mg/5 ml jarabe	10 mg/5 ml	Xarope	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	Laboratorios Asociados Nupel, S.L. Rua Carpinteiros, 25 Polígono Industrial Ceao 27003 Lugo Spain	Fosfato de codeína	Perduretas Codeina	50 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Laboratorios Viñas, S.A. Provenza, 386 08025 Barcelona Spain	Fosfato de codeína hemihidratado Cloridrato de clorciclizina Eucaliptol Guaifenesina	Diminex Antitusígeno Infantil supositorios	5 mg 5 mg 50 mg 50 mg	Supositório	Via retal
Espanha	TEVA PHARMA, S.L.U. C/ Anabel Segura, 11 Edificio Albatros B, 1ª planta 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Fosfato de codeína hemihidratado	Codeisan 28,7 mg comprimidos	28,7 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	TEVA PHARMA, S.L.U. C/ Anabel Segura, 11 Edificio Albatros B, 1ª planta 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Fosfato de codeína hemihidratado	Codeisan jarabe	6,33 mg/5 ml	Xarope	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	Faes Farma, S.A. Maximo Aguirre, 14 48940 Lamiaco-Lejona (Vizcaya) Spain	Fosfato de codeína	Fludan Codeina 10mg/5 ml solución oral	10 mg/5 ml	Solução oral	Via oral
Espanha	Italfarmaco, S.A. San Rafael, 3 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Fosfato de codeína hemihidratado	Toseina solución oral	10 mg/5 ml	Solução oral	Via oral
Espanha	Faes Farma, S.A. Maximo Aguirre, 14 48940 Lamiaco-Lejona (Vizcaya) Spain	Fosfato de codeína Cloridrato de pseudoefedrina Maleato de clorfeniramina	Lasa con Codeina solución oral	10 mg/5 ml 30 mg/5 ml 2 mg/5 ml	Solução oral	Via oral
Espanha	Laboratorios Cinfa, S.A. Olaz-Chipi, 10 Polígono Industrial Areta 31620 Huarte-Pamplona (Navarra) Spain	Fosfato de codeína Cloridrato de efedrina Benzoato de sódio Cloridrato de tiamina Cloridrato de piridoxina Sulfoguaiacolato de potássio Citrato de sódio Mentol Tintura de drósera Tintura de grindelia Tintura de lobelia inflata Tintura de orégão	Pazbronquial jarabe	5 mg/5 ml 5 mg/5 ml 83 mg/5 ml 1 mg/5 ml 3 mg/5 ml 100 mg/5 ml 17 mg/5 ml 1 mg/5 ml 33 mg/5 ml 33 mg/5 ml 25 mg/5 ml 10 mg/5 ml	Xarope	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	Boehringer Ingelheim Espana, S.A. Prat de la Riba, 50 08174 Sant Cugat del Vallés (Barcelona) Spain	Cloridrato de codeína	Bisoltus 2 mg/ml solución oral	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
Espanha	Laboratorio Medea, S.A. Gran Capitán, 10 08970 Sant Joan Despi (Barcelona) Spain	Fosfato de codeína hemihidratado	Notusin solución oral	10 mg/5 ml	Solução oral	Via oral
Espanha	Kern Pharma, S.L Venus 72 Polígono Industrial Colón II 08228 Tarrasa (Barcelona) Spain	Ácido acetilsalicílico Fosfato de codeína hemihidratado Cafeína	Dolvirán comprimidos	400 mg 9,6 mg 50 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Kern Pharma, S.L Venus 72 Polígono Industrial Colón II 08228 Tarrasa (Barcelona) Spain	Ácido acetilsalicílico Fosfato de codeína hemihidratado Cafeína	Dolvirán supositorios	400 mg 9,6 mg 50 mg	Supositório	Via retal

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	Kern Pharma, S.L Venus 72 Polígono Industrial Colón II 08228 Tarrasa (Barcelona) Spain	Fosfato de codeína hemihidratado	Tusikern 2 mg/ml solución oral EFG	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
Países Baixos	OJG Consumer Care B.V Keysersweg 20 2201 CW Noordwijk The Netherlands	Fosfato de codeína hemihidratado	Natterman Melrosum Extra Sterk, stroop	0,5 mg/ml	Xarope	Via oral
Países Baixos	Ratiopharm Nederland B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem The Netherlands	Fosfato de codeína hemihidratado	Codeinefosfaat ratiopharm 10 mg, tabletten	10 mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Ratiopharm Nederland B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem The Netherlands	Fosfato de codeína hemihidratado	Codeinefosfaat ratiopharm 20 mg, tabletten	20 mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem The Netherlands	Fosfato de codeína hemihidratado	Codeinefosfaat 10 PCH, tabletten 10 mg	10 mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem The Netherlands	Fosfato de codeína hemihidratado	Codeinefosfaat 15 PCH, tabletten 15 mg	15 mg	Comprimido	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Países Baixos	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem The Netherlands	Fosfato de codeína hemihidratado	Codeinefosfaat 20 PCH, tabletten 20 mg	20 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Wise Pharmaceuticals Limited 7 Oxford Street Manchester M1 4PB United Kingdom	Fosfato de codeína	Codeine Phosphate Oral Solution BP	25 mg/5 ml	Solução oral	Via oral
Reino Unido	Wise Pharmaceuticals Limited 7 Oxford Street Manchester M1 4PB United Kingdom	Fosfato de codeína	Codeine Linctus BP	15 mg/5 ml	Solução oral	Via oral
Reino Unido	Actavis UK Limited Whiddon Valley, Barnstaple Devon, EX32 8NS United Kingdom	Fosfato de codeína	Codeine Phosphate Tablets BP 15mg	15 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Actavis UK Limited Whiddon Valley, Barnstaple Devon, EX32 8NS United Kingdom	Fosfato de codeína	Codeine Phosphate Tablets BP 30mg	30 mg	Comprimido	Via oral

Estado Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Actavis UK Limited Whiddon Valley, Barnstaple Devon, EX32 8NS United Kingdom	Fosfato de codeína	Codeine Phosphate Tablets BP 60mg	60 mg	Comprimido	Via oral

Anexo II

**Conclusões científicas e explicação detalhada dos fundamentos científicos
para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC**

Conclusões científicas e explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

A codeína, também conhecida como metilmorfina, liga-se a recetores μ -opioides para produzir analgesia e euforia, bem como depressão respiratória, miose e motilidade gástrica reduzida. Além da sua utilização como um analgésico para o alívio da dor, é também utilizada para o tratamento sintomático da tosse e/ou constipação.

A codeína foi submetida a um procedimento de consulta, nos termos do artigo 31.º, junto do PRAC em 2013¹, quando utilizada para o alívio da dor na população pediátrica (doravante designada «crianças»), devido a preocupações sobre a toxicidade do opioide e a falta de medidas consistentes de minimização dos riscos surgidas no seguimento de casos descritos na literatura de depressão respiratória fatal ou potencialmente fatal, quando a codeína foi administrada a crianças após a realização de adenoidectomia/amigdalectomia para o tratamento da apneia obstrutiva do sono.

Tendo em consideração todos os dados disponíveis na altura, o PRAC concluiu que a codeína continuava a ser um analgésico eficaz para o tratamento da dor aguda moderada não considerada passível de alívio por outros analgésicos em crianças com idade superior a 12 anos. O PRAC concluiu ainda que a codeína deve ser contraindicada em doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos submetidos a amigdalectomia e/ou adenoidectomia para o tratamento da síndrome de apneia obstrutiva do sono, bem como em mulheres a amamentar e em doentes que se sabe serem metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6. O PRAC considerou igualmente que a utilização da codeína no alívio da dor pode estar associada a acontecimentos adversos graves de toxicidade do opioide devido ao metabolismo variável e imprevisível da codeína em morfina, sobretudo na população pediátrica com idade inferior a 12 anos e que, por conseguinte, a codeína não deve ser utilizada nesta população. Da mesma forma, não se recomendou a utilização da codeína em crianças cuja respiração poderá estar comprometida, incluindo crianças com doenças neuromusculares, doenças cardíacas ou respiratórias graves, infeções do trato respiratório superior ou pulmonares, traumatismos múltiplos ou extensos procedimentos cirúrgicos. Pode haver um agravamento dos sintomas de toxicidade da morfina nesses contextos.

A presente consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE diz respeito à utilização da codeína em doentes pediátricos para as indicações tosse e/ou constipação, tal como desencadeada em 2 de abril de 2014 pela autoridade nacional competente da Alemanha (BfArM), devido à aplicabilidade das medidas de risco acima indicadas também para estas indicações.

O PRAC iniciou uma revisão da relação risco-benefício da codeína no tratamento da tosse e/ou constipação em doentes pediátricos. Todos os medicamentos contendo codeína aprovados para o tratamento da tosse e/ou constipação na população pediátrica, incluindo os medicamentos simples ou de associação autorizados na União Europeia, estão incluídos nesta revisão.

O PRAC avaliou todos os dados disponíveis obtidos em diferentes fontes: ensaios clínicos, estudos observacionais, meta-análises, dados de pós-comercialização no mercado e dados adicionalmente publicados na literatura sobre a utilização de medicamentos contendo codeína em crianças para o tratamento da tosse e/ou constipação. O PRAC teve também em conta a base dados de farmacovigilância europeia (Eudravigilance), um estudo de utilização do medicamento dos padrões de prescrição de codeína, e realizou uma consulta com as organizações europeias dos profissionais de saúde e com o Comité Pediátrico (PDCO).

¹ Consulta de farmacovigilância, nos termos do artigo 31.º, para a codeína utilizada no tratamento da dor em doentes pediátricos (EMA/H/A-31/1342)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine-containing_medicines/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

A tosse é uma resposta reflexa a uma irritação mecânica, química ou inflamatória da árvore traqueobrônquica. A tosse tem a função fisiológica de limpar as vias aéreas de material obstrutivo ou irritante ou de alertar para substâncias nocivas no ar inspirado.

A codeína suprime o reflexo da tosse por meio de um efeito direto no centro da tosse na medula. No entanto, existem poucos dados clínicos na literatura médica para apoiar a eficácia da codeína no tratamento sintomático da tosse e/ou constipação, dado que as evidências atuais não consideram que a codeína seja mais eficaz do que o placebo na tosse aguda em crianças.

No geral, apenas foi possível identificar quatro estudos publicados que analisaram a utilização de medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse em crianças. Dois estudos (Kelly et al, 1963 e Jaffe et al, 1983), que não incluíram um grupo de controlo com placebo, sugeriram que a codeína não tinha uma eficácia superior aos de outros antitússicos, mas que a incidência dos efeitos secundários no grupo da codeína era maior do que no grupo de comparação. Um ensaio clínico aleatorizado (Jaffe G et al, 1983) e um estudo epidemiológico (De Blasio F et al, 2012) não demonstraram um efeito significativo do tratamento com codeína na tosse e/ou constipação em crianças. Além disso, um outro ensaio clínico aleatorizado (Taylor et al, 1993) em crianças, com codeína, com dextrometorfano como comparador ativo e um grupo de placebo, demonstrou que nem a codeína nem o dextrometorfano foram significativamente superiores ao placebo no tratamento sintomático da tosse em crianças com idade inferior a 12 anos. Em 2012, o estudo da autoria de Taylor et al foi incluído numa revisão da Cochrane de medicamentos não sujeitos a receita médica/de venda livre para o tratamento da tosse aguda em crianças e adultos em ambientes de ambulatório. Esta avaliação identificou adicionalmente dois estudos controlados aleatorizados, nos quais a codeína foi testada em adultos (Eccles et al, 1992; Freestone C, 1997): a codeína não foi considerada mais eficaz do que o placebo.

Os dados de eficácia são, por conseguinte, limitados, sem estudos científicos recentes devidamente estabelecidos e controlados que sustentem claramente o benefício da codeína nas indicações aprovadas para a tosse e/ou constipação na população pediátrica.

A codeína é convertida em morfina no organismo pelo citocromo P450 2D6 (CYP2D6), uma enzima que apresenta polimorfismo genético. Os indivíduos são normalmente classificados como metabolizadores fracos (MF), extensos (ME) ou ultrarrápidos (MU) consoante a atividade da enzima. Enquanto os ME ou os MU estão em risco de toxicidade por morfina, os MF poderão apresentar um risco maior de ausência de efeito terapêutico. O metabolismo imprevisível e variável da codeína em crianças, regido pelo polimorfismo da CYP2D6, pode fazer com que algumas crianças apresentem acontecimentos adversos graves relacionados com a morfina, tais como dificuldades respiratórias ou depressão respiratória, mesmo dentro das doses recomendadas. Por conseguinte, isto continua a representar um risco de segurança variável em todos os grupos etários pediátricos. Uma revisão de casos graves e fatais em doentes pediátricos a partir da literatura, de bases de dados de farmacovigilância global e de autoridades reguladoras sugere que os efeitos depressores respiratórios da codeína podem influenciar a ocorrência de complicações respiratórias. O risco de toxicidade do opioide é especialmente acentuado entre os MU, devido às consequências graves de depressão respiratória.

No total, foram identificadas na literatura publicada catorze notificações de intoxicação por codeína em crianças, relacionadas com o tratamento da tosse e infeção respiratória. Uma revisão destes casos indicou que quatro deles foram fatais. Os demais casos foram todos potencialmente fatais, mas resultaram em plena recuperação. A idade das crianças variou entre os 17 dias e os 6 anos de idade. As análises de dados da base de dados Eudravigilance identificaram um total de 50 notificações de casos que poderiam estar relacionados com a toxicidade do opiáceo, 31 dos quais ocorreram em crianças com idades inferiores a 6 anos (incluindo 4 casos fatais), 7 em crianças com idades superiores a 6 anos e inferiores a 12 anos (incluindo um caso fatal), e os restantes 12 casos em crianças com

idades superiores a 12 e inferiores a 18 anos (incluindo um caso fatal). No geral, a maioria (38/50) dos casos ocorreu em doentes com idade inferior a 12 anos, e 6 foram casos fatais.

Embora reconhecendo que se mantêm incertezas quanto à identificação de populações pediátricas específicas em situação de maior risco e ao impacto da idade no metabolismo da codeína, o PRAC considerou que os recém-nascidos, os lactentes e as crianças pequenas poderiam ser mais vulneráveis à toxicidade do opioide e, por conseguinte, estar numa situação de risco especial de depressão respiratória potencialmente fatal. O PRAC teve em conta que os sistemas enzimáticos responsáveis pelo metabolismo da codeína em crianças com idade superior a 12 anos podem ser considerados comparáveis aos dos adultos.

O PRAC também observou que a tosse associada a infeções do trato respiratório superior é a causa dominante da tosse em crianças. A grande maioria das infeções respiratórias com tosse na infância é causada por infeções virais, que são autolimitadas e duram apenas alguns dias, enquanto que, no caso de tosse crónica, o tratamento deve ser direcionado para a doença subjacente^{2,3} (American Academy of Paediatrics Committee on Drugs 1997, American Academy of Paediatrics, AAP publications retired or reaffirmed 2006). Em tais situações clínicas, não se espera que a utilização da codeína tenha algum benefício significativo, sendo que os riscos identificados podem ter consequências graves. Com base no exposto acima, o PRAC recomendou restrições à utilização da codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação na população pediátrica. O PRAC considerou que crianças com idade inferior a 12 anos estão em risco especial de depressão respiratória potencialmente fatal e, por conseguinte, é contraindicada a utilização de codeína em crianças com idade inferior a 12 anos. O PRAC considerou ainda que, em crianças com idades compreendidas entre os 12 e os 18 anos nas quais a função respiratória pode estar comprometida, incluindo aquelas com doenças neuromusculares, doenças cardíacas ou respiratórias graves, infeções do trato respiratório superior ou pulmonares, traumatismos múltiplos ou extensos procedimentos cirúrgicos, a codeína não é recomendada, porque estas patologias podem agravar os sintomas de toxicidade da morfina.

Além disso, o PRAC recomendou ainda que as medidas de minimização dos riscos do procedimento de consulta anterior deverão também aplicar-se à utilização da codeína no tratamento sintomático da tosse e/ou constipação. Isto incluiu a contraindicação em doentes de todas as idades reconhecidamente metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6 e em mulheres de todas as idades a amamentar. Neste contexto, o PRAC constatou que todos os medicamentos aprovados contendo codeína para adultos, independentemente da indicação, devem ter estas contraindicações incluídas na rotulagem. Por conseguinte, o PRAC convida as Autoridades Nacionais Competentes dos Estados-Membros da UE a tomarem as medidas necessárias para que a rotulagem dos medicamentos com codeína aprovados apenas para adultos seja atualizada com as contraindicações.

O PRAC considerou igualmente que o risco de sobredosagem acidental (quatro casos identificados) poderá ser minimizado através da utilização de recipientes com fecho de segurança para crianças. Por conseguinte, o PRAC recomenda recipientes com fecho de segurança para crianças para todos os medicamentos contendo codeína em formulações líquidas orais.

Tendo em conta todos os pontos anteriores, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo codeína indicados para o tratamento da tosse e/ou constipação em crianças permanece favorável, sujeita às restrições, contraindicações, advertências e outras alterações acordadas na informação do medicamento, conforme estabelecido no Anexo III do parecer.

² American Academy of Pediatrics Committee on Drugs 'Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children', *Pediatrics* 1997;99:918-20.

³ American Academy of Pediatrics. AAP Publications Retired or Reaffirmed, October 2006. *Pediatrics* 2007;119(2):405.

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância para os medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação em crianças.
- O PRAC avaliou dados disponíveis sobre a segurança e a eficácia dos medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação em crianças relativamente ao risco de toxicidade do opioide. Tal incluiu as respostas fornecidas pelo titular da AIM e os dados bibliográficos publicados disponíveis desde a concessão inicial das autorizações de introdução no mercado.
- O PRAC concluiu que são limitadas as evidências que suportam a eficácia da codeína na tosse e constipação e que, de um modo geral, estas são patologias autolimitadas. As normas orientadoras do tratamento recomendam o tratamento da tosse crónica persistente em doentes pediátricos com base na etiologia.
- O PRAC, após ter analisado a evidência disponível e, em particular, o risco de reações adversas graves de toxicidade do opioide em crianças, a natureza da doença e as opiniões dos especialistas clínicos, considerou que a utilização de medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação na população pediátrica não é recomendada.
- Além disso, o PRAC considerou que as evidências atuais sugerem que as crianças com idade inferior a 12 anos têm um risco especial de depressão respiratória potencialmente fatal e, por conseguinte, concluiu que a utilização de medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação é contraindicada em crianças com idade inferior a 12 anos. O PRAC considerou ainda que, em crianças com idades compreendidas entre os 12 e os 18 com função respiratória comprometida, a utilização da codeína não é recomendada.
- O PRAC, em consonância com as restrições introduzidas durante a consulta da codeína para o alívio da dor em crianças, concluiu igualmente que todos os medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação devem ser contraindicados em mulheres a amamentar, bem como em doentes reconhecidamente metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6.

Consequentemente, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação em crianças permanece favorável, sujeita à inclusão das restrições, advertências e outras alterações acordadas da informação do medicamento.

Por conseguinte, o PRAC recomendou a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação em crianças identificados no Anexo I e para os quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III da recomendação do PRAC.

2 – Explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concordou com a globalidade das conclusões científicas e dos fundamentos para recomendação.

Contudo, o CMDh considerou que, tendo em conta a contra-indicação recomendada da utilização da codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação em crianças com idade inferior a 12 anos, é possível que algumas Autorizações de Introdução no Mercado tenham de ser revogadas. Por conseguinte, além da recomendação do PRAC no sentido da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado, o CMDh acordou também que, no caso de não ser possível alterar uma Autorização de Introdução no Mercado em consonância com os termos do acordo do CMDh, os Estados-Membros podem considerar a revogação da dita Autorização de Introdução no Mercado.

Além disso, o CMDh considerou ser necessário introduzir alterações menores na redação proposta nas Secções 4.2 e 4.6 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e na Secção 2 do Folheto Informativo (FI) de modo a simplificar a implementação prática a nível nacional, tendo em conta a gama de medicamentos de associação incluídos no procedimento. Por conseguinte, sempre que for feita referência à codeína nestas secções do RCM e o medicamento for uma associação de codeína e outras substâncias ativas, a redação deve ser alterada para incluir o nome de fantasia destes medicamentos, em vez da DCI «codeína».

Além disso, o CMDh observou, conforme indicado pelo PRAC, que a contra-indicação em mulheres de todas as idades a amamentar deve também aplicar-se a todos os medicamentos contendo codeína aprovados para adultos, e independentemente da indicação. Por conseguinte, a nível nacional, esta contra-indicação deve ser incluída na rotulagem dos medicamentos com codeína aprovados apenas para adultos, através do pedido de alteração apresentado pelos respetivos titulares das autorizações de introdução no mercado.

O CMDh também considerou que o risco de sobredosagem acidental (quatro casos identificados) poderá ser minimizado através da utilização de recipientes com fecho de segurança para crianças para todos os medicamentos contendo codeína em formulação líquida por via oral. Por conseguinte, os titulares das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo codeína em formulações orais devem discutir com as autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros a aplicabilidade desta medida de minimização no seu território.

Acordo do CMDh

O CMDh, tendo considerado a recomendação do PRAC, concorda com a globalidade das conclusões científicas do PRAC e concordou que a(s) autorização(ões) de introdução no mercado deve(m) ser revogada(s) ou alterada(s), conforme aplicável.

O calendário de implementação do acordo é apresentado no Anexo IV.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

Nota:

Estas alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo são o resultado do processo de arbitragem.

A informação do medicamento pode ser posteriormente atualizada pelas autoridades competentes do Estado Membro, em articulação com o Estado Membro de Referência, quando apropriado, de acordo com os procedimentos previstos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/EC.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM)

[Para todos os medicamentos do Anexo I, a informação sobre o medicamento existente deve ser alterada (introdução, substituição ou eliminação de texto, conforme apropriado) de modo a refletir a redação acordada indicada a seguir]

Secção 4.2 - Posologia e modo de administração

[Nota: Para medicamentos autorizados apenas na indicação tosse e/ou constipação:]

[...]

"População pediátrica:

Crianças de idade inferior a 12 anos:

A(o) <codeína><nome do medicamento (caso se trate de um medicamento combinado)> é contraindicada(o) em crianças com menos de 12 anos de idade (ver secção 4.3).

Crianças dos 12 aos 18 anos de idade

A(o) <codeína><nome do medicamento (caso se trate de um medicamento combinado)> não é recomendada(o) para utilização em crianças dos 12 aos 18 anos de idade com função respiratória comprometida (ver secção 4.4)."

[Nota: Para medicamentos autorizados apenas nas indicações tosse e/ou constipação e dores:]

[...]

"População pediátrica:

Crianças de idade inferior a 12 anos:

A(o) <codeína><nome do medicamento (caso se trate de um medicamento combinado)> é contraindicada(o) em crianças com menos de 12 anos de idade para o tratamento sintomático da <tosse><e/ou><constipação>¹(ver secção 4.3).

Crianças dos 12 aos 18 anos de idade

A(o) <codeína><nome do medicamento (caso se trate de um medicamento combinado)> não é recomendada(o) para utilização em crianças dos 12 aos 18 anos de idade com função respiratória comprometida para o tratamento sintomático da <tosse><e/ou><constipação>¹ (ver secção 4.4)."

Secção 4.3 – Contraindicações

[Nota: Para medicamentos autorizados apenas na indicação tosse e/ou constipação:]

[...]

- "Em crianças com menos de 12 anos de idade devido ao risco acrescido de desenvolvimento de reações adversas graves e potencialmente fatais.
- "Em mulheres durante a amamentação (ver secção 4.6)"
- "Em doentes para os quais se saiba que são metabolizadores ultra-rápidos da CYP2D6"

[Nota: Para medicamentos autorizados apenas nas indicações tosse e/ou constipação e dores:]

[...]

- "Em crianças com menos de 12 anos de idade para o tratamento sintomático da <tosse><e/ou><constipação>¹ devido ao risco acrescido de desenvolvimento de reações adversas graves e potencialmente fatais."
- "Em mulheres durante a amamentação (ver secção 4.6)"
- "Em doentes para os quais se saiba que são metabolizadores ultra-rápidos da CYP2D6"

[...]

Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

[...]

"Metabolismo da CYP2D6

A codeína é metabolizada pela enzima hepática CYP2D6 em morfina, o seu principal metabolito. Se um doente tiver uma deficiência ou uma total ausência desta enzima, não será obtido um efeito terapêutico adequado. Estimativas indicam que a percentagem da população caucasiana com esta deficiência pode atingir os 7%. Contudo, se o doente for um metabolizador muito extenso ou ultra-rápido, existe o risco acrescido de desenvolver efeitos secundários de toxicidade opióide, mesmo nas doses normalmente prescritas. Estes doentes convertem rapidamente a codeína em morfina, o que resulta em níveis séricos de morfina superiores ao esperado.

Os sintomas gerais de toxicidade opióide incluem confusão, sonolência, respiração superficial, contração das pupilas, náuseas, vômitos, obstipação e falta de apetite. Em casos graves, a toxicidade opióide pode incluir sintomas de depressão circulatória e respiratória, as quais podem ser potencialmente fatais e, em casos muito raros, fatais.

As estimativas da prevalência de metabolizadores ultra-rápidos em diferentes populações são resumidas a seguir:

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

"Crianças com função respiratória comprometida

A codeína não é recomendada para utilização em crianças cuja função respiratória possa estar comprometida, incluindo distúrbios neuromusculares, condições cardíacas ou respiratórias graves, infeções do trato respiratório superior ou pulmonares, politraumatismo ou de procedimentos cirúrgicos extensos. Estes fatores podem agravar os sintomas de toxicidade causada pela morfina."

[...]

Secção 4.6 - Fertilidade, gravidez e aleitamento

[...]

"A(o) <codeína><nome do medicamento (caso se trate de um medicamento combinado)> é contraindicada(o) em mulheres durante a amamentação (ver secção 4.3).

Em doses terapêuticas normais, a codeína e o seu metabolito ativo podem estar presentes no leite materno em doses muito pequenas, sendo improvável que afetem adversamente o lactente. Contudo, se a doente for um metabolizador ultra-rápido da CYP2D6, podem estar presentes no leite materno níveis mais elevados do metabolito ativo, a morfina e em situações muito raras, pode resultar em sintomas de toxicidade opióide no lactente, a qual pode ser fatal."

[...]

Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

[...]

"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 através do sistema nacional de notificação mencionado no Anexo V*.

*[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]*

FOLHETO INFORMATIVO (FI)

[O texto seguinte deve ser incluído no folheto informativo das Autorizações de Introdução no Mercado:]

[...]

Secção 2 - O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> <nome do medicamento>

Não <tome> <utilize> <nome do medicamento>:

"Se tiver menos de 12 anos de idade"

"Se souber que metaboliza muito rapidamente a codeína em morfina"

"Se estiver a amamentar"

[...]

Adolescentes com mais de 12 anos de idade

A(o) <codeína><nome do medicamento (caso se trate de um medicamento combinado)> não é recomendada(o) em adolescentes com função respiratória comprometida para o tratamento da <tosse><e/ou><constipação>¹.

[...]

Advertências e precauções

[Nota: Para medicamentos autorizados apenas na indicação tosse e/ou constipação:]

"A codeína é transformada em morfina no fígado por uma enzima. A morfina é a substância que produz os efeitos da codeína. Algumas pessoas têm uma alteração desta enzima e esta pode afetar as pessoas de diferentes formas. Em algumas pessoas, a morfina não é produzida ou é produzida em quantidades muito pequenas, e não exerce efeitos sobre os sintomas de tosse que afetam essas pessoas. Outras

peessoas têm uma maior probabilidade de desenvolver efeitos secundários graves porque é produzida uma quantidade muito elevada de morfina. Se notar algum dos seguintes efeitos secundários, deve deixar de tomar este medicamento e procurar assistência médica imediatamente: respiração lenta ou superficial, confusão, sonolência, contração das pupilas, náuseas ou vômitos, obstipação, falta de apetite. "

[Nota: Para medicamentos autorizados apenas nas indicações tosse e/ou constipação e dores:]

"A codeína é transformada em morfina no fígado por uma enzima. A morfina é a substância que produz os efeitos da codeína e alivia as dores e os sintomas da tosse. Algumas pessoas têm uma alteração desta enzima e esta pode afetar as pessoas de diferentes formas. Em algumas pessoas, a morfina não é produzida ou é produzida em quantidades muito pequenas, e não proporciona alívio suficiente das dores ou da tosse nessas pessoas. Outras pessoas têm uma maior probabilidade de desenvolver efeitos secundários graves porque é produzida uma quantidade muito elevada de morfina. Se notar algum dos seguintes efeitos secundários, deve deixar de tomar este medicamento e procurar assistência médica imediatamente: respiração lenta ou superficial, confusão, sonolência, contração das pupilas, náuseas ou vômitos, obstipação, falta de apetite. "

Gravidez e amamentação

[...]

"Não tome <codeína><nome do medicamento (caso se trate de um medicamento combinado)> enquanto estiver a amamentar. A codeína e a morfina passam para o leite materno."

[...]

Secção 4 - Efeitos secundários possíveis

[...]

"Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu <médico>, <farmacêutico> <ou enfermeiro>. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Anexo V* . Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Anexo IV

Calendário para a implementação do acordo

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh de abril de 2015
Transmissão às autoridades nacionais competentes das traduções dos anexos do acordo:	20 de maio de 2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (<u>apresentação</u> da alteração tipo IA pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	20 de julho de 2015