

Anexo I

Lista de medicamentos e apresentações

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Vemedia Manufacturing B. V.	Pholco-Méréprine Mono	Pholcodine 1mg/ml	xarope	via oral
Croácia	Alkaloid D.O.O.	Pholcodin Alkaloid	Pholcodine Monohydrate 10mg Capsule	cápsula	via oral
França	Biocodex	Dimetane Sans Sucre	Pholcodine 133mg/100ml	xarope	via oral
França	Biogaran	Pholcodine Biogaran	Pholcodine Monohydrate 131mg/100ml	xarope	via oral
França	Melisana Pharma	Broncalene Adultes	Chlorphenamine Maleate 0.0133g/100ml, Pholcodine 0.08g/100ml	xarope	via oral
França	Melisana Pharma	Broncalene Enfants	Chlorphenamine Maleate 0.01g/100ml, Pholcodine 0.05g/100ml	xarope	via oral
França	Zambon France S.A.	Biocalyptol	Pholcodine 131mg/100ml	xarope	via oral
França	Zambon France S.A.	Biocalyptol A La	Pholcodine 131mg/100ml, Guaiacol 19.75mg/100ml	xarope	via oral
França	Zambon France S.A.	Biocalyptol Sans Sucre	Pholcodine 131mg/100ml	xarope	via oral
Irlanda	Glaxosmithkline Consumer Healthcare (Ireland) Ltd	Day Nurse	Pseudoephedrine Hydrochloride 30mg Capsule, Paracetamol 500mg Capsule, Pholcodine 5mg Capsule	cápsula	via oral
Irlanda	Pinewood Laboratories Limited	Pholcodine Wockhardt Uk	Pholcodine 1mg/ml	solução oral	via oral
Lituânia	Laboratoires Bouchara-Recordati	Hexapneumine Adults	Chlorphenamine Maleate 0.6mg/5ml, Bictymol 10mg/5ml, Pholcodine 6mg/5ml	xarope	via oral
Lituânia	Laboratoires Bouchara-Recordati	Hexapneumine Children	Chlorphenamine Maleate 0.5mg/5ml, Bictymol 7.5mg/5ml, Pholcodine 5mg/5ml	xarope	via oral
Luxemburgo	Vemedia Manufacturing B. V.	Pholco-Méréprine Mono	Pholcodine 1mg/ml	xarope	via oral

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Eslovénia	Alkaloid-Int D.O.O.	Folkodin Alkaloid-Int	Pholcodine Monohydrate 10mg Capsule	cápsula	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Glaxosmithkline Consumer Healthcare (Uk) Trading Limited	Day & Night Nurse	Dextromethorphan Hydrobromide 7.5mg Capsule, Paracetamol 500mg Capsule, Pholcodine 5mg Capsule	cápsula	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Glaxosmithkline Consumer Healthcare (Uk) Trading Limited	Day Nurse	Pseudoephedrine Hydrochloride 30mg Capsule, Paracetamol 500mg Capsule, Pholcodine 5mg Capsule	cápsula	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Glaxosmithkline Consumer Healthcare (Uk) Trading Limited	Day Nurse	Pseudoephedrine Hydrochloride 60mg/30ml, Paracetamol 1000mg/30ml, Pholcodine 10mg/30ml	solução oral	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Glaxosmithkline Consumer Healthcare (Uk) Trading Limited	Tixylix Dry Cough	Pholcodine 4mg/5ml	xarope	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Infohealth Ltd	Hill's Balsam Dry Cough Liquid	Pholcodine 10mg/5ml	solução oral	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Linthwaite Contract Manufacturing Ltd (L.C.M. Ltd.)	Pholcodine Linctus L.C.M.	Pholcodine Monohydrate 5mg/5ml	solução oral	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Pinewood Laboratories Limited	Pholcodine Pinewood Laboratories Limited	Pholcodine 5mg/ml	solução oral	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Pinewood Laboratories Limited	Pholcodine Wockhardt Uk Ltd	Pholcodine 2mg/ml	solução oral	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	The Boots Company Plc	Almus Cold And Flu Day Liquid	Pseudoephedrine Hydrochloride Bp 0.2%w/V, Pholcodine Ph. Eur. 0.033%w/V, Paracetamol Ph. Eur. 3.333%w/V	solução oral	via oral

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido (Irlanda do Norte)	The Boots Company Plc	Day Cold & Flu Relief	Pseudoephedrine Hydrochloride Bp 0.2%w/V, Pholcodine Ph. Eur. 0.033%w/V, Paracetamol Ph. Eur. 3.333%w/V	solução oral	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	The Boots Company Plc	Night Cough Relief	Diphenhydramine Hydrochloride Ph. Eur. 12.5mg/5ml, Pholcodine Ph. Eur. 3.75mg/5ml	solução oral	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	The Boots Company Plc	Dry Cough 6 Years +	Pholcodine Ph. Eur. 2mg/5ml	xarope	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Thornton & Ross Ltd	Cofsed Paediatric	Pholcodine Monohydrate 0.4mg/ml	líquido oral	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Thornton & Ross Ltd	Galenphol Paediatric	Pholcodine Monohydrate 0.4mg/ml	líquido oral	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Thornton & Ross Ltd	Cofsed	Chlorphenamine Maleate 0.4mg/ml, Ephedrine Hydrochloride 1.6mg/ml, Pholcodine Monohydrate 1mg/ml	solução oral	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Thornton & Ross Ltd	Covonia	Pholcodine Monohydrate 1mg/ml	solução oral	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Thornton & Ross Ltd	Galenphol	Pholcodine Monohydrate 1mg/ml	solução oral	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Thornton & Ross Ltd	Galenphol	Pholcodine Monohydrate 2mg/ml	solução oral	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Thornton & Ross Ltd	Galenphol	Pholcodine Monohydrate 5mg/5ml	solução oral	via oral

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

A folcodina é um alcaloide morfínico que é um derivado da morfina com um grupo 2-morfolinoetil na posição 3. É um opiáceo que atua diretamente na medula oblongata, o centro da tosse do sistema nervoso central (SNC), utilizado para o tratamento da tosse e dos sintomas de constipação em crianças e adultos.

A folcodina é utilizada como antitussivo desde a década de 1950. Na União Europeia (UE), os medicamentos que contêm folcodina estão atualmente aprovados em sete Estados-Membros (EM) da UE: Bélgica, Croácia, Eslovênia, França, Irlanda, Lituânia e Luxemburgo. Estão também disponíveis medicamentos que contêm folcodina na Irlanda do Norte. Os medicamentos que contêm folcodina são comercializados nos Estados-Membros da UE para o tratamento sintomático da tosse seca, não produtiva aguda em adultos e crianças. O limite de idade para utilização em crianças varia entre os medicamentos autorizados, sendo 30 meses o limite de idade mais baixo autorizado. Os medicamentos que contêm folcodina estão disponíveis com e sem receita médica. Os medicamentos sem receita médica disponíveis têm uma duração de utilização limitada até vários dias, após os quais deve ser procurado aconselhamento médico, em conformidade com as orientações gerais para os medicamentos de venda livre. Uma estimativa aproximada da exposição cumulativa de todos os medicamentos em todos os países da UE combinados é de aproximadamente 1 025 437 089 doentes-ano. A exposição é a mais elevada na França, onde a exposição cumulativa é de aproximadamente 1 022 141 456 doentes-ano.

Em 2011, foi iniciado um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º pela ANSM relativamente a um potencial risco de sensibilização pela IgE aos agentes bloqueadores neuromusculares (NMBA), tais como o atracúrio, o cisatracúrio, o mivacúrio, o pancurónio, o rocurónio, o suxametónio e o vecurónio, com a utilização de folcodina. O procedimento de consulta foi desencadeado na sequência da publicação de dados da literatura que sugerem uma ligação entre o consumo de folcodina e a sensibilização cruzada aos NMBA, resultando em reações anafiláticas durante a anestesia. Os dados publicados referiam-se essencialmente à Noruega e à Suécia, onde a folcodina deixou de ser comercializada. Em França, os dados de notificações espontâneas sugeriram um aumento de 25 % no número de choques anafiláticos aos NMBA no período de 2008/2009, em comparação com o período de 2003/2004. Tal coincidiu com um aumento de 9 % no consumo de medicamentos que contêm folcodina em França entre os dois períodos. Consequentemente, a ANSM alterou o estatuto de prescrição dos medicamentos que contêm folcodina para medicamentos sujeitos a receita médica e desencadeou um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º.

Após uma revisão exaustiva dos dados disponíveis durante o procedimento de consulta em 2011, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) determinou que a evidência de uma ligação entre a utilização de folcodina e a anafilaxia relacionada com os NMBA era circunstancial, não totalmente consistente e não sustentava a conclusão de que existia um risco significativo de sensibilização cruzada aos NMBA e subsequente desenvolvimento de anafilaxia durante uma cirurgia. No entanto, o CHMP concluiu igualmente que era necessária uma investigação mais aprofundada sobre a possibilidade de uma associação entre a utilização de folcodina e a anafilaxia relacionada com os NMBA. Como resultado deste procedimento de consulta, foi imposta a realização de um PASS (estudo de segurança pós-autorização).

Entretanto, em 2021, uma equipa australiana (Sadleir *et al.* 2021) publicou os resultados de um estudo monocêntrico realizado na Austrália Ocidental que comparou um grupo de doentes com anafilaxia aos NMBA (ou seja, rocurónio e vecurónio) com um grupo de doentes que apresentaram anafilaxia à cefazolina. Os resultados destacaram o papel da obesidade como fator de risco para a anafilaxia aos NMBA e mostraram que o consumo de folcodina estava associado a um risco muito significativo de anafilaxia aos relaxantes musculares NMBA. Este estudo foi avaliado durante o

procedimento de avaliação única do Relatório Periódico de Segurança (PSUSA) relativo à folcodina concluído em 2022 (PSUSA/00002396/202105). Como resultado, não obstante as diferentes práticas anestésicas e, por conseguinte, o facto de os resultados do estudo australiano não poderem ser totalmente extrapolados para a UE, o PRAC considerou que não era possível excluir uma relação causal entre a folcodina e a reatividade cruzada aos NMBA e recomendou, enquanto se aguardavam os resultados do estudo ALPHO, atualizar a informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm folcodina (incluindo associações de dose fixa) a fim de alertar os doentes e os profissionais de saúde (PS) de que foi notificada reatividade cruzada conduzindo a reações alérgicas graves (anafilaxia) entre a folcodina e os NMBA.

Os resultados preliminares do estudo ALPHO, o estudo de segurança pós-autorização (PASS) imposto que avaliou o risco de anafilaxia aos NMBA após a utilização de folcodina, realizado como uma condição das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm folcodina na sequência do procedimento de consulta anterior, em 2011, foram recebidos pela agência de medicamentos francesa (ANSM) em 30 de junho de 2022. Os resultados do estudo demonstraram uma ligação estatisticamente significativa entre a exposição à folcodina e o risco de reação anafilática perianestésica relacionada com os NMBA.

Com base nestes novos dados, que são consistentes com o estudo australiano de Sadleir *et al*, a ANSM considerou a hipótese de que o consumo de folcodina está provavelmente associado a um risco de reação anafilática perianestésica imprevisível relacionada com os NMBA, tal como confirmado. Mesmo que o estudo australiano tenha demonstrado que o consumo de folcodina pode ser um fator de risco de anafilaxia aos NMBA, os resultados deste estudo monocêntrico não puderam ser totalmente extrapolados para a UE devido a diferentes práticas anestésicas. O estudo ALPHO foi imposto após o procedimento de consulta de 2011 como uma condição da autorização de introdução no mercado para a UE, e forneceu resultados mais robustos de acordo com a metodologia (estudo multicêntrico realizado na UE num número significativo de doentes).

À luz dos novos dados do PASS, tendo em conta a gravidade e a imprevisibilidade deste risco e o facto de os medicamentos que contêm folcodina serem utilizados para o tratamento de sintomas funcionais não potencialmente fatais (tosse não produtiva), a ANSM foi da opinião que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm folcodina já não era favorável e considerou a suspensão das autorizações de introdução no mercado destes medicamentos em França.

Em 19 de agosto de 2022, a agência de medicamentos francesa (ANSM) desencadeou um procedimento urgente da União ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações *supra* na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm folcodina e que emitisse uma recomendação sobre se a(s) autorização(ões) de introdução no mercado destes medicamentos deveria(m) ser mantida(s), alterada(s), suspensa(s) ou revogada(s).

O PRAC adotou uma recomendação em 01 de dezembro de 2022, que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

A totalidade dos dados disponíveis sugere que a eficácia dos medicamentos que contêm folcodina no tratamento sintomático da tosse não produtiva é considerada estabelecida tendo em conta as autorizações de introdução no mercado para estes medicamentos, bem como as conclusões sobre a eficácia no procedimento de consulta anterior do CHMP em 2011. Não foram disponibilizados novos dados de eficácia desde o procedimento de consulta anteriormente referido. Em termos do perfil de segurança global da folcodina, a maioria das reações adversas medicamentosas pertence a doenças gastrointestinais e a perturbações do foro psiquiátrico, à semelhança do que acontece com outros opioides. No entanto, ao longo dos anos, os relatórios de casos e os resultados de estudos levantaram

a preocupação de que os doentes tratados com folcodina possam estar em risco de reações alérgicas e até mesmo de reações anafiláticas a outras substâncias, em especial alérgenos com um íão de amónio quaternário, por ex., os NMBA.

Relativamente a este risco, em 2011, o CHMP realizou uma revisão e considerou que a evidência de uma ligação entre a folcodina e a anafilaxia relacionada com os NMBA era circunstancial e não totalmente consistente. Não obstante, o CHMP concluiu que era necessária uma investigação mais aprofundada sobre a possibilidade de uma associação entre a utilização de folcodina e a anafilaxia relacionada com os NMBA. Como resultado do procedimento de consulta, foi imposta a realização de um PASS (estudo de segurança pós-autorização). Os resultados desse estudo, denominado ALPHO, tornaram-se disponíveis em 2022 e foram exaustivamente avaliados na presente revisão da segurança. Os resultados do estudo ALPHO mostraram uma ligação estatisticamente significativa entre a utilização de folcodina durante os 12 meses que antecederam a anestesia e o risco de reação anafilática perianestésica relacionada com os NMBA (OR ajustado=4,2 IC 95 % [2,5; 6,9]). Apesar de algumas limitações do estudo identificadas, os dados deste estudo mostram uma associação entre o risco de anafilaxia relacionada com os NMBA e a utilização anterior de folcodina que não pode ser refutada por outros efeitos ou enviesamentos. Além disso, os resultados do estudo ALPHO acrescentam às evidências acumuladas dos relatórios da literatura e dos estudos epidemiológicos anteriores que a folcodina é um importante fator de risco para a anafilaxia relacionada com os NMBA. Por conseguinte, o PRAC é da opinião que, com base na totalidade das evidências, é considerada suficientemente estabelecida uma relação causal entre a utilização de folcodina e a anafilaxia relacionada com os NMBA.

Deve ser igualmente salientado que, apesar do baixo número de casos documentados de anafilaxia especificamente contra a folcodina, a anafilaxia perioperatória (incluindo a anafilaxia aos NMBA) é uma doença grave e potencialmente fatal, que é rara (1/10 000 procedimentos anestésicos), mas com uma mortalidade relativamente elevada (4-6 %). Por conseguinte, devem ser tomadas todas as medidas disponíveis para reduzir a sua incidência. Tal como discutido na secção 2.2.4, importa referir que uma gama mais ampla de agentes pode induzir sensibilização cruzada aos NMBA e causar anafilaxia relacionada com os NMBA. No estudo ALPHO, a exposição a esses agentes foi um risco de confusão. No entanto, a exposição a estes agentes, tal como a exposição profissional a íões de amónio quaternário, por ex., pode não ser possível de identificar, nem de prevenir ou minimizar totalmente. Com base nas evidências analisadas, a folcodina é identificada como um fator de risco para a anafilaxia relacionada com os NMBA, independentemente de outros fatores de risco. É importante salientar que os estudos epidemiológicos indicam que o número de casos de anafilaxia perioperatória é significativamente reduzido após a retirada do mercado de medicamentos que contêm folcodina. Tal é apoiado por um estudo realizado na Noruega, em que, seis anos após a retirada do mercado norueguês de medicamentos que contêm folcodina, a população norueguesa tornou-se significativamente menos sensibilizada por IgE e clinicamente mais tolerante aos NMBA (De Pater, 2017). Estes resultados indicam o possível impacto da ação sobre a utilização da folcodina.

No contexto do procedimento e perante as evidências analisadas e referidas acima, o PRAC discutiu potenciais medidas que minimizariam o risco de anafilaxia relacionada com os NMBA para um nível aceitável, tais como a restrição da indicação, atualizações da informação do medicamento, alteração do estatuto do medicamento para medicamento sujeito a receita médica, cartão de alerta do doente e divulgação da Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (CDPS). Globalmente, as medidas de minimização do risco (MMR) não são consideradas pelo PRAC como apropriadas e eficazes para reduzir o risco de anafilaxia relacionada com os NMBA em doentes previamente tratados com folcodina para um nível aceitável. Em geral, as MMR discutidas aumentariam a consciencialização dos profissionais de saúde e dos doentes para o risco existente (por ex., alterações do RCM, CDPS, cartão de alerta do doente) ou reduziriam o número de doentes a utilizar folcodina (por ex., restrição da indicação ou

alteração do estatuto legal). No entanto, estas medidas não minimizariam o risco de anafilaxia relacionada com os NMBA em doentes individuais expostos à folcodina. Além disso, a decisão de utilizar um NMBA durante a anestesia baseia-se na necessidade clínica e não pode ser evitada em qualquer subpopulação, independentemente do historial de utilização de folcodina. Por conseguinte, os doentes expostos à folcodina continuariam em risco de anafilaxia relacionada com os NMBA, que é considerada grave, imprevisível e potencialmente fatal. O PRAC também não conseguiu identificar medidas que permitissem aos profissionais de saúde identificar quais os doentes tratados com folcodina que desenvolverão sensibilização cruzada e reações aos NMBA. Além disso, o PRAC não conseguiu identificar a(s) condição(ões) que, se cumprida(s), demonstraria(m) uma relação benefício-risco positiva para estes medicamentos numa população de doentes definida. Por último, o PRAC observou que estão disponíveis outras alternativas terapêuticas para o tratamento da tosse seca não produtiva nos Estados-Membros da UE, tais como a codeína, a etilmorfina, o dextrometorfano, o butamirato, e outros.

Por conseguinte, o PRAC concluiu que o risco de reação anafilática perianestésica relacionada com os NMBA é superior aos benefícios dos medicamentos que contêm folcodina no tratamento da tosse não produtiva, uma indicação sintomática considerada aguda e não grave.

Consequentemente, o PRAC recomendou a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm folcodina.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos que contêm folcodina.
- O PRAC reviu, por escrito e numa explicação oral, a totalidade dos dados disponíveis relativamente aos medicamentos que contêm folcodina no que diz respeito ao risco de reação anafilática perianestésica relacionada com os NMBA. Tal incluiu os resultados de estudos observacionais (incluindo o estudo ALPHO), dados da literatura, relatórios de casos pós-comercialização, bem como as respostas apresentadas pelos titulares das AIM e as submissões pelas partes interessadas.
- O PRAC considerou que os dados revistos confirmam uma associação entre a utilização de folcodina e o risco de reação anafilática perianestésica aos NMBA, uma situação imprevisível e potencialmente fatal.
- Não foi possível identificar características específicas da reação anafilática perianestésica aos NMBA em doentes que foram tratados com folcodina e, por conseguinte, todos estes doentes são considerados de risco. Além disso, o PRAC não conseguiu identificar medidas de minimização do risco que seriam eficazes na redução do risco de reação anafilática perianestésica relacionada com os NMBA em doentes que foram tratados com medicamentos que contêm folcodina.
- Por conseguinte, o PRAC concluiu que o risco de reação anafilática perianestésica relacionada com os NMBA é superior ao benefício da folcodina no tratamento da tosse não produtiva, uma indicação sintomática considerada aguda e não grave.
- Além disso, o PRAC não conseguiu identificar condições que, se cumpridas, demonstrariam uma relação benefício-risco positiva para os medicamentos que contêm folcodina numa população de doentes definida.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm folcodina já não é favorável e deve ser revogada.

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Conclusão geral

Consequentemente, o CMDh considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm folcodina não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CMDh recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm folcodina.