

17 de fevereiro de 2012  
EMA/890819/2011 rev.1  
EMEA/H/A-31/1292

## Perguntas e respostas relativas à revisão das autorizações de introdução no mercado de medicamentos contendo folcodina

Resultado de um procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada

A Agência Europeia de Medicamentos concluiu uma revisão da segurança e eficácia da folcodina, na sequência de questões relativas ao risco de reações anafiláticas (reações alérgicas graves) a bloqueadores neuromusculares utilizados durante a cirurgia. O Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência concluiu que a evidência de risco é fraca e que os benefícios da folcodina continuam a ser superiores aos seus riscos. Por conseguinte, recomendou que todas as autorizações de introdução no mercado de medicamentos contendo folcodina sejam mantidas na União Europeia (UE).

### O que é a folcodina?

A folcodina é um medicamento opioide utilizado no tratamento de tosse não produtiva (tosse seca) em crianças e adultos. Atua diretamente no cérebro, diminuindo o reflexo da tosse através da redução dos sinais nervosos que são enviados para os músculos envolvidos na tosse.

A folcodina tem sido utilizada como um antitússico desde os anos 50. Os medicamentos contendo folcodina encontram-se autorizados em vários países da UE (Bélgica, França, Irlanda, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Eslovénia, Espanha e Reino Unido), quer sujeitos a receita médica quer como medicamentos de venda livre. Podem estar disponíveis na forma de xarope, solução oral, supositórios, comprimidos e cápsulas, sob diversos nomes comerciais, e como genéricos.

### Por que foi revista a folcodina?

Na altura da revisão, os medicamentos contendo folcodina tinham sido retirados do mercado na Suécia (nos anos 80) e na Noruega (em 2007). Em 2009, foi publicado um estudo indicando que a redução no consumo de folcodina nestes países estava associada a uma diminuição do número de notificações de reações anafiláticas a bloqueadores neuromusculares (NMBA). Os NMBA são utilizados em procedimentos hospitalares de emergência para evitar movimentos musculares espontâneos durante a cirurgia. Em 2010 e 2011, novas publicações dos mesmos autores corroboravam a hipótese da folcodina aumentar a probabilidade de ocorrência de reações anafiláticas em doentes expostos a um

NMBA. Em França, dados de notificações espontâneas sugeriam também um aumento de 25% nas reações anafiláticas a NMBA, coincidindo com um aumento de 9% na utilização de folcodina.

Consequentemente, a agência reguladora dos medicamentos francesa alterou o estatuto legal de dispensa ao público destes medicamentos no seu país, passando-os de medicamentos de venda livre para medicamentos sujeitos a receita médica, e solicitou ao CHMP que efetuasse uma avaliação completa da relação benefício-risco da folcodina e emitisse um parecer sobre a manutenção, alteração, suspensão ou revogação das Autorizações de Introdução no Mercado em toda a UE.

### **Quais foram os dados revistos pelo CHMP?**

O CHMP reviu todos os dados disponíveis sobre os efeitos da folcodina enquanto antitússico. Para avaliar a sua segurança, o Comité reviu os resultados de estudos pré-clínicos e clínicos, dados pós-comercialização, estudos epidemiológicos e dados publicados na literatura científica. Foi ainda solicitado o parecer de um grupo de peritos em imunologia e anestesia.

### **Quais foram as conclusões do CHMP?**

Relativamente aos benefícios da folcodina, o CHMP salientou que existe uma quantidade significativa de dados que demonstram a eficácia de opioides no tratamento da tosse não produtiva, sendo a folcodina utilizada há várias décadas. Relativamente à segurança da folcodina, a maioria dos efeitos adversos notificados para esta substância corresponde aos efeitos habitualmente associados aos medicamentos opioides.

A hipótese da utilização da folcodina desencadear reações anafiláticas a NMBA baseia-se na possibilidade de produção de anticorpos contra a folcodina, os quais poderão desencadear reações a NMBA («sensibilização cruzada»). O CHMP considerou que, apesar de este mecanismo ser biologicamente plausível, os dados disponíveis são insuficientes e não totalmente consistentes. O Comité salientou que o estudo realizado na Suécia e Noruega analisava alterações das taxas de notificação de reações adversas a NMBA após a retirada destes medicamentos, sem estabelecer uma relação causal convincente com a utilização da folcodina. A sensibilização cruzada também foi observada em países onde a folcodina não se encontra comercializada, sugerindo que outras substâncias podem igualmente desencadear sensibilização cruzada, podendo as alterações observadas nas taxas de notificação ser explicadas por outros fatores. Por conseguinte, o CHMP concluiu que a evidência existente não suporta a conclusão de que a utilização de medicamentos contendo folcodina constitui um risco de desenvolver reações anafiláticas a NMBA. Não obstante, o Comité recomendou a realização de um novo estudo pós-comercialização para averiguar a existência de uma associação entre a folcodina e as reações anafiláticas a NMBA.

Com base na avaliação dos dados atualmente disponíveis e nas discussões científicas ocorridas no seio do Comité, o CHMP concluiu que os benefícios dos medicamentos contendo folcodina continuam a ser superiores aos seus riscos e, por conseguinte, recomendou a manutenção de todas as autorizações de introdução no mercado destes medicamentos.

### **Quais são as recomendações para doentes e profissionais de saúde?**

- Recorda-se aos doentes e aos profissionais de saúde que os benefícios da folcodina continuam a ser superiores aos seus riscos no tratamento de tosse não produtiva. Não foram identificados novos riscos associados à folcodina.

- Os doentes que se encontram a tomar medicamentos contendo folcodina podem continuar a fazê-lo, e deverão contactar o seu médico ou farmacêutico, caso tenham alguma dúvida em relação ao tratamento.

A Comissão Europeia emitiu uma Decisão em 17 de fevereiro de 2012.