

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica

Review of Medical Devices for Pediatric Cough

Maria Isabel Silva Castro Guerra

Orientado por:

Ricardo Miguel Ribeiro Marques Cunha Fernandes

Junho'2022

ABSTRACT

Background: Acute cough is a common symptom among children, and causes significant impairment in quality of life, driving the quest for remedies. The range of products available to treat cough is wide, from drugs to herbal products and, recently, medical devices (MDs) based on complex natural substances. MDs have distinct requirements for the registration and evaluation of drugs, although the frontier between these is ill-defined.

Objective: To identify and characterize MD and MD components with a pediatric indication on cough, currently marketed in Portugal, and their evidence base.

Methods: We collected data on registered MDs using online Google and pharmacies searches, the National Association of Pharmacies catalog, and the National Authority MD database. We extracted selected information from MDs' packages and leaflets. We searched MEDLINE and grey literature for comparative studies and systematic reviews, on pediatric cough for the most common components.

Results: We included 26 MDs. Data was incomplete across different items. Fourteen were class IIa, and eight were class I. The labeled younger age of use was 6 months old. Some MD recommended different doses for children and adults without an age cut-off. Most leaflets did not identify sections on adverse effects. The most frequent components were honey, *Althaea*, and *Plantago major*. Nine controlled studies included showed honey was more effective than placebo in relieving cough and improving clinical scores. Two systematic reviews were included, both reported honey being more effective than usual care for improving cough. We did not find any comparative study or systematic review on the efficacy of *Althaea* and *Plantago major*.

Conclusion: The use of MD for pediatric cough is hindered by the diversity of components and the limited information available. There is an urgent need to improve the evidence base on their efficacy and safety for relieving post-viral acute cough.

Keywords: Cough, Medical Device, Pediatric

RESUMO

Introdução: A tosse aguda é um sintoma comum entre a população pediátrica, podendo causar impacto significativo na qualidade de vida, levando à procura de tratamentos. Há grande diversidade de produtos para tratar a tosse, desde fármacos a produtos à base de plantas e, recentemente, dispositivos médicos (MDs) à base de substâncias naturais complexas. Apesar da fronteira entre MDs e medicamentos ser pouco clara, estes obedecem a regras de avaliação e registo diferentes.

Objetivos: Identificar e caracterizar MDs com indicação para a tosse pediátrica, comercializados em Portugal, seus componentes e base de evidencia.

Métodos: Recolhemos dados sobre MDs registados utilizando pesquisas online no Google, catálogo da Farmácias Portuguesas e base de dados de MDs do INFARMED. Extraímos informação selecionada dos rótulos e folhetos informativos dos MDs. Pesquisamos através de MEDLINE e literatura cinzenta estudos comparativos e revisões sistemáticas, para os componentes mais frequentes.

Resultados: Incluímos 26 MDs. Faltaram dados sobre MDs em diversos itens. Catorze eram classe IIa, oito classe I. A idade mais nova com indicação de utilização foi 6 meses. Alguns MDs recomendaram doses diferentes para crianças e adultos sem especificar a idade de transição. Maioria dos folhetos não tem uma secção de efeitos adversos identificada. Os componentes mais frequentes foram mel, *Althaea* e *Plantago major*. Nove estudos controlados mostraram que o mel é mais eficaz que placebo no alívio da tosse e melhoria dos scores clínicos. Duas revisões sistemáticas reportaram que o mel era mais efetivo no controlo da tosse, comparativamente às alternativas disponíveis. Não encontramos estudos comparativos que confirmassem a eficácia da *Althaea* ou *Plantago major*.

Conclusão: O uso de MDs na tosse pediátrica é dificultado pela diversidade de componentes e escassez de informação disponível. Há necessidade urgente de alargar a evidência da eficácia e segurança para aliviar tosse aguda pós-viral.

Palavras-chave: Tosse, Dispositivo Médico, Pediatria

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

This abstract was presented at the 18th *European Society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology* (ESDPPP) Congress, and at the 21th National Pediatric Congress of the *Sociedade Portuguesa de Pediatria* (SPP)

TABLE OF CONTENTS

INDEX OF TABLES.....	7
INDEX OF FIGURES.....	7
ABBREVIATIONS.....	8
INTRODUCTION	9
PEDIATRIC COUGH	9
MEDICAL DEVICES IN CHILDREN	11
MEDICAL DEVICES DEFINITION AND CLASSIFICATION	11
EU MD REGULATION.....	13
MEDICAL DEVICES DIRECTIVES IN THE EUROPEAN UNION <i>VERSUS</i> FDA'S REGULATION OF MEDICAL DEVICES.....	18
MEDICAL DEVICES <i>VERSUS</i> DRUGS IN THE EUROPEAN UUNION.....	20
DISTINGUISHING MEDICAL DEVICES AND MEDICINES: THE EXAMPLE OF COUGH MEDICINES	22
METHODS.....	26
PHASE I: DEVICE IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION	26
PHASE II: EVIDENCE REVIEW.....	26
RESULTS.....	28
PHASE I	28
PHASE II	33
DISCUSSION	40
REFERENCES	43
APPENDICES	47
APPENDIX 1 - INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA (PHASE II)	47
APPENDIX 2 - SEARCH STRATEGY (PUBMED).....	47
APPENDIX 3 - Identified MDs and the information (on composition, indications, use instructions, mechanism of action) extracted from their labels and information leaflets. 50	
APPENDIX 4 - Identified MDs and the information (on precautions, adverse effects, medical interactions, efficacy and safety) extracted from their labels and information leaflets.	60
APPENDIX 5 - Identified MDs and the components listed on their labels and information leaflets.	67

INDEX OF TABLES

Table 1. Medical Devices classification rules and examples (EU, 2017).	12
Table 2. Reporting of a set of predefined characteristics in MD label and information leaflet	29
Table 3. List of the components referenced in MDs' labels and information leaflets, and their frequency of reference.	32
Table 4. Summary of characteristics of included studies.	35
Table 5. Summary of characteristics of included studies.	39

INDEX OF FIGURES

Figure 1. Example of a MD for pediatric cough	28
Figure 2. Flow diagram outlining the process of study selection.	34

ABBREVIATIONS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AIMDD	Active Implantable Medical Devices Directive
CA	Competent Authority
CE	Conformité Européenne—European Conformity
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMDh	Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human
CNP	Product National Code
EMA	European Medicines Agency
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
IVDMD	in Vitro Diagnostic Medical Devices Directive
IVDR	In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation
MD	Medical Device
MDCG	Medical Device Coordination Group
MDD	Medical Devices Directive
MDEG	Medical Devices Expert Group
MDR	Medical Devices Regulation
MS	Member State
NB	Notified Body
NCARs	National Competent Authorities Reports
OTC	Over-the-counter
Ph.I.M.	Pharmacological, immunological, or metabolic
PMA	Premarket Authorization
RTC	Randomized controlled trial
UDI	Unique Device Identification
URI	Upper respiratory tract infections
US	United States

INTRODUCTION

PEDIATRIC COUGH

Cough is the most common acute symptom in childhood and it is a very common cause of health care visits among children. Acute cough lasts up to 2 weeks (subacute 2-4 weeks, chronic more than 4 weeks). The most common causes of cough in children are acute upper respiratory tract infections (URI), which are mostly caused by viruses (Ramanuja & Kelkar, 2010). Among these, the common cold may manifest as cough with rhinorrhea, nasal obstruction, low-grade fever, sneezing, sore throat, and body aches (Malesker, Callahan-Lyon, Ireland, & Irwin, 2017). These are especially common when children first attend daycare. A preschooler may have up to 8-10 episodes of URI per year (Kasi & Kamerman-Kretzmer, 2019; Lamas, Ruiz de Valbuena, & Máiz, 2014). URIs do not require specific diagnostic evaluation in the absence of red flags (Goldsobel & Chipps, 2010). The natural history of common cold usually leads to resolution within three weeks. However, acute cough may sometimes evolve into subacute or chronic cough (Ramanuja & Kelkar, 2010) (Kasi & Kamerman-Kretzmer, 2019).

Despite a benign course in the large majority of cases of acute cough (Goldsobel & Chipps, 2010), the impacts on child and parental quality of life are considerable (Lamas et al., 2014; Ramanuja & Kelkar, 2010). Furthermore, in respiratory pandemic times, cough has become, once again, a source of concern and a symptom prone to over and misdiagnosis (Ramanuja & Kelkar, 2010). There is a lack of evidence on best practices to guide healthcare professionals in symptomatic relief therapy for cough in children, so treatment should be guided based on likely etiology (Chang, 2009). As there is no specific therapy for common URIs caused by viruses, supportive treatment of the common cold includes antipyretics, hydration, and suctioning of nasal secretions in younger children (Lamas et al., 2014) (Kasi & Kamerman-Kretzmer, 2019). Medications such as antihistamines, antitussives, β 2-agonists, and antimicrobials have not demonstrated efficacy and potentially have serious adverse effects (Ramanuja & Kelkar, 2010) (Chang, 2009). This drives the use of other cough and cold medications and

remedies, which are frequently sought after by parents for their children (Goldsobel & Chipps, 2010; I. M. Paul, 2012).

The spectrum of products available for pediatric cough is varied, from drugs to herbal medicines to food supplements (Ramanuja & Kelkar, 2010). Many commonly used medications to suppress cough are either ineffective or lack sufficient evidence, yet billions of dollars are spent annually on over-the-counter (OTC) medications (I. M. Paul, 2012) (Lamas et al., 2014). The use of OTC medication has been associated with adverse effects in children, and Food and Drug Administration (FDA) currently advises avoiding cough and cold remedies in children under the age of 2 years (Goldsobel & Chipps, 2010) (Chang, 2009). Numerous factors contribute to their potential misuse, accidental overdosing, and adverse effects, including lack of clear dosing instructions, the number of available drugs, and multiple caregivers administering medication to children (Manti et al., 2020) (Kasi & Kamerman-Kretzmer, 2019). However, these ineffective or unsafe medications are commonly used based on tradition and history rather than evidence (Manti et al., 2020).

A new category of cough remedies is made up of complex natural substances found in medical devices (MDs)(Manti et al., 2020). Although MDs are legally distinct from medicinal products, in practice, this difference is often not intuitive and the frontier is ill-defined. This is particularly relevant for MDs used for conditions such as cough, taking the form of syrups, easily confounded with medicinal products.

MEDICAL DEVICES IN CHILDREN

Children diverge from adults in what relates to their diseases (and respective natural history), drug pharmacokinetics, and pharmacodynamics. When it comes to drugs, there is wide awareness of the need for randomized controlled trials (RCTs) specifically in children, given that the direct adaptation of adult evidence to children can be ineffective or unsafe.

Despite all these, few MDs are specifically studied for pediatric populations. Some obstacles in conducting studies in pediatric populations, when compared to adults, are their price and the expected returns from a small pediatric market, the difficulty in conducting large scale clinical trials for relatively uncommon pediatric disorders, the possible need for multiple pediatric sizes, the ethical barriers, the reluctance to enroll children, and the insufficient pediatric device trial infrastructure. Due to this lack of studies, clinicians often use off-label MDs made for adults in children ("Off-Label Use of Medical Devices in Children," 2017; Ulrich, Joseph, Lewis, & Koenig, 2013).

MEDICAL DEVICES DEFINITION AND CLASSIFICATION

A Medical Device (MD) is defined in the European Union (EU) Regulation 2017/745 as “any instrument (...) or other article intended by the manufacturer to be used, alone or in combination, for human beings for one or more of the following specific medical purposes: diagnosis, (...) treatment or alleviation of disease, (...) alleviation of, or compensation for, an injury or disability, (...) modification of the anatomy or of a physiological (...) and which does not achieve its principal intended action by pharmacological, immunological or metabolic means, in or on the human body, but which may be assisted in its function by such means”(EU, 2017).

MDs are divided into four risk classes according to their intended purpose and inherent risks, bearing in mind their duration of use and if they are invasive or active devices:

Table 1. Medical Devices classification rules and examples (EU, 2017).

Class	Risk	Criteria	Examples
I	Low risk	MDs with simple design and manufacture that have a history of safe use. They pose extremely little risk to the human body. MDs that are non-invasive or transient invasive in body orifice; MDs for immobilization of body parts and external support of patients.	Non-sterile gloves, thermometers, hospital bed, compression stockings, and reading glasses.
Ila	Low-medium risk	MDs pose a relatively low risk to the human body for short- or long-term use. Short-term invasive in body orifice; MDs for storing body fluids or tissues for eventual administration; to be placed in teeth; for recording X-ray images; to administer medicinal products by inhalation; MDs that are locally absorbed, acting on the skin or nasal and oral cavity as far as the pharynx.	Sterile needles, wound dressing, contact lenses, CT scan and MRI equipment, infusion pumps, powered wheelchairs, and surgical blades.
Ilb	Medium risk	Long-term invasive, implantable devices or non-invasive for second intent wound healing MDs. Devices to administer medicinal products by inhalation to treat life-threatening conditions; used for contraception or prevention of sexually transmitted diseases, to monitor vital parameters, or for interventional radiology; Blood bags.	Surgical meshes, condoms, X-ray films, dialyzers, orthopedic implants, ventilators, and radiotherapy equipment.
III	High risk	Long-term, surgically invasive, or implantable devices that may endanger the patient's life (used for defects of the heart or in direct contact with the central nervous system); breast implants and hip, knee/shoulder joint replacements; long-term MDs for contraception or prevention of sexually transmitted diseases; Devices systemically absorbed; Diagnostic active devices which significantly determines the patient management.	Cardiac valves, intrauterine devices, hemodialysis equipment, coronary stents, pacemakers, defibrillators, cochlear implants, and implantable defibrillators.

CT scan, Computerized tomography scan; MDs, Medical devices; MRI, Magnetic resonance imaging.

EU MD REGULATION

In the European Union (EU), MDs are regulated by three directives, which are known as the Medical Devices Directives (MDDs): Active Implantable Medical Devices Directive (AIMDD) 90/385/EEC, published in July 1990; Medical Devices Directive (MDD) 93/42/EEC, published in July 1993; and In Vitro Diagnostic Medical Devices Directive (IVDMD) 98/79/EC, published in December 1998, MDDs were replaced by two new regulations published and entered on 26th May 2021. Namely, AIMDD and MDD were replaced by the new regulation for MDs, Medical Devices Regulation (MDR) 2017/745/EU and the In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation 2017/746/EU (IVDR). These regulations apply to all EU Member States (MSs) and came into force in May 2021 and May 2022, respectively (EU, 1993, 2007, 2017). The main goal of MDR is to strengthen and improve the already existing legislation and ensure MDs' safety and performance ("performance" means the ability of a device to achieve its intended purpose as stated by the manufacturer) (Van Norman, 2016a).

Pre-market phase:

According to MDDs, this phase comprises the conception, development, manufacture, packaging, labeling, and regulation compliance verification (Freitas, 2016).

For a MD to be commercialized in the European market, it must display the CE mark (CE for *Conformité Européenne*—European Conformity). This mark assures that the MD complies with the EU directives and is required to prove both the device's safety and that it achieves the performance intended by the manufacturer (Freitas, 2016)(EU, 1993). However, it is not required to demonstrate clinical efficacy through rigorous clinical studies. (Van Norman, 2016a). In this phase, the manufacturer must determine which one of the four categories of medical devices their device falls, using the classification rules listed in Annex IX of the MDD. Once a MD obtains the CE mark in the EU member state, it can be marketed in all the other EU Member-Sates (Frigerio, 2016). The CE mark solely indicates that the MD is in full compliance with the EU legislation, though it is not a seal of quality (Van Norman, 2016a).

Each MS' National Authority is responsible for implementing and monitoring the implementation of national and international regulations on MDs (EU, 1993; Freitas, 2016). The Notified Body (NB) is an evaluation body appointed by the National Authority and recognized by the European Commission (in Portugal, INFARMED)(Pires, Duarte, & Cavaco, 2021). The NBs' functions are as follow:

- Conduct the conformity evaluation procedures;
- Authorize the affixing of the CE marking;
- Issue conformity certificates;
- Ensure that the manufacturer complies fully with his duties under the approved quality system;
- Cooperate with the National Authority;
- Cooperate with other NBs in EU Member-States (Freitas, 2016).

They must show their independence, confidentiality, objectivity, and impartiality during the entire process. The NBs are private companies with differing standards from each other. The manufacturer can choose any of the NBs in the EU to evaluate and certificate the MD (Pires et al., 2021; Van Norman, 2016a).

According to MDD criteria, in the CE marking process, for non-implantable and low-risk (class I) MDs, the manufacturer itself certifies compliance, auto declares conformity to the essential requirements to the National Authority of a EU Member-State (Pires et al., 2021; Van Norman, 2016a).

Medium and high-risk MDs (Class IIa-III), require the intervention of a NB. Class IIa/IIb/III must show clinical and non-clinical evidence. However, if substantial equivalence to a predicate device (an MD that has been already approved and that is already commercialized in the UE European market) is shown, the manufacturer does not need to submit clinical evidence (Freitas, 2016). Regarding MDs without predicates, the manufacturer is usually obligated to submit clinical evidence to show safety and that the devices perform as planned (Van Norman, 2016a) . The four digit identify code following a CE mark identifies the NB. A CE mark without the four-digit identify code indicates that the company has self-marked the product (Huijghebaert et al., 2020).

Post-market surveillance:

Although the possible risks inherent to the MD usage should be evaluated in the pre-marketing phase, according to MDDs, pre-market comparative studies evaluating relevant clinical endpoints are not required (Frigerio, 2016). Thus, clinical benefits are expected, rather than demonstrated, and, only in the post-marketing phase, the true risks and their probability are known (Freitas, 2016)..

In this phase, it should be ensured that the MD is working as expected concerning safety and performance. Marketing and advertising are also regulated to prevent misrepresentation of an MD and its performance (Freitas, 2016).

The manufacturer's main responsibilities are as follow:

- Maintaining an updated post-market surveillance plan (including post-market clinical follow-up studies when there are possible risks associated with MD use or uncertainty concerning clinical performance);
- Investigating MDs incidents; providing means for corrective actions; notifying and informing the CA and NB (Freitas, 2016; Oliveira, 2016).

The NB carries out periodic inspections to make sure manufacturers keep monitoring their MDs and may suspend or withdraw the CE mark (EU, 1993; Freitas, 2016).

The Competent Authority's (CA) main functions are as follow:

- To analyze reported MD incidents;
- Approval of clinical investigations for commercialized MDs without CE mark;
- Publication of MD safety alerts (directed to healthcare professionals and patients); supervision of the post-mark National Surveillance System;
- Remove MDs from the market. (Freitas, 2016; Pires et al., 2021)

A National Vigilance System of Medical Devices was implemented in Portugal. INFARMED is responsible for this surveillance system. The National Vigilance System of Medical Devices aims to systematically collect information concerning medical devices'

safety use and their scientific evaluation to improve and protect the health of citizens. Manufacturers, distributors, users, and healthcare professionals feed the surveillance system, notifying the incidents to the CAs (Freitas, 2016). In the EU MDs' safety data is difficult to consult due to the decentralized system, besides, the information relative to high-risk MDs is considered "commercially confidential" and is not available to the public (Van Norman, 2016a).

Until 2010, there were no further controls or evaluations after the CE mark. On 21st March 2010, the Medical Devices and Active Implantable Medical Devices Directives were reviewed and amended by the Directive 2007/47/EC (EU, 2007; Van Norman, 2016a) (McKenna, 2009). This new regulation requires proactive post-market surveillance of the MDs by the manufacturers. Events, such as alerts, modifications, recalls, and withdrawal of products must be reported to a central database (Eudamed) (Freitas, 2016). Eudamed is the information system for exchanging legal information related to the application of EU Directives on MDs (Pires et al., 2021). Currently, the database is available only to the European Commission and CAs, not to the general public. Eudamed also contains information about clinical investigations and emitted certificates (Freitas, 2016). Post-market studies may be required, mostly on medium to high-risk MDs, to get more information about their safety and efficacy (Van Norman, 2016a).

CAs should elaborate National Competent Authorities Reports (NCARs) containing field safety corrective actions and manufacturers' reports (Pires et al., 2021). Their qualitative information is only available to the Competent Authorities and the Commission and not to the public. The use of Eudamed to exchange NCARs is mandatory (Commission, 2013).

Medical Devices Regulation (EU) 2017/745 (MDR), which became effective on 26th May 2021, is broader and intends to improve MDs' safety and effectiveness. This new MDR details and expands this surveillance system, changing the following:

- Expansion of "medical device" to include products used to perform prediction and prognosis and which don't have a direct medical intent (Migliore, 2017);
- Revision of classification rules. Four new rules have been added. Some categories have been moved to class III. (e.g., surgical meshes and spinal disc

replacement implants) (Antich-Isern, Caro-Barri, & Aparicio-Blanco, 2021; Martelli et al., 2019; Migliore, 2017);

- To make sure NBs have the required competence and capabilities, there have been introduced new roles and requirements for designation (Migliore, 2017);
- For classes IIb and III NBs are obliged to consult an expert panel of the European Commission in the process of certification;
- More rigorous procedures to assess high-risk MDs, based on continuous clinical input. It is the first MD regulation to define a specific post-market surveillance system, stating that it shall be “proportionate to the risk class” (Pires et al., 2021). For class III, NBs should report serious incidents and field corrective action to the CA and should carry post-market surveillance and reviews of risk management annually. Clinical investigations are required for post-market follow-up. Post-market follow-up was already required but is now extended and applicable for all MDs (EU, 2017);
- Equivalence it’s now only possible when the manufacturer has access to full technical documentation of the equivalent MD. Devices must be similar in technical, biological, and clinical characteristics (Ben-Menahem, Nistor-Gallo, Macia, von Krogh, & Goldhahn, 2020; Martelli et al., 2019; Migliore, 2017);
- EU’s centralized database (Eudamed) will be expanded (vigilance, post-market surveillance...) and some information will be made public, improving the availability of clinical investigation data. It also centralizes information on supply chain operators, NBs, serious incidents reports, corrective field action, and clinical investigations (Migliore, 2017) (Martelli et al., 2019);
- Improved traceability as each MD has a Unique Device Identification (UDI) number assigned by supply chain actors (Migliore, 2017) (Jarman, Rozenblum, & Huang, 2021);
- A Medical Device Coordination Group (MDCG) has been created, but membership is voluntary, and advice is non-binding (Jarman et al., 2021).

Although this new regulation introduces some significant changes, making an effort to improve MDs safety, there are still some downsides that perdure. It maintains an essentially decentralized process, relying on multiple private actors. It enhances the

bureaucratic complexity of the process. It doesn't clarify what manufacturers should do to establish the post-market effectiveness of an MD. And only the most serious incidents must be reported (Ben-Menahem et al., 2020; Jarman et al., 2021).

MEDICAL DEVICES DIRECTIVES IN THE EUROPEAN UNION VERSUS FDA'S REGULATION OF MEDICAL DEVICES

In the United States (US), for an MD to get approval, it must be shown to be safe and efficacious. On the other hand, according to MDDs, in EU MDs need only to demonstrate their safety and performance (that they perform or will probably perform, as designed and that potential benefits outweigh potential risks), and it is not required to demonstrate clinical efficacy (Van Norman, 2016a).

The FDA divides the MDs into 3 risk categories:

- Class I: low risk of illness or injury MDs with simple design and manufacture and a history of safe usage;
- Class II moderate risk, slightly more complex;
- Class III significant risk of illness or injury for the patient, they usually sustain the patient's life. This classification is based on the intended use, potential risk for the user, and whether it is invasive or implantable (Freitas, 2016; Van Norman, 2016a).

In the US only one organization (the FDA) oversees MD development and approval. On the contrary, in the EU there are several organizations responsible for this job, including government agencies and private companies (CAs and NBs). The US has a more coordinated system, that allows better enforcement, but it is more expensive, lengthier, and less flexible. The UE process is more flexible and rapid, but the rules are less defined and more difficult to enforce (Van Norman, 2016a).

The Pre-market Notification (also known as 510[k] process) does not require companies to provide safety or effectiveness data from clinical trials. However, it requires the demonstration of substantial equivalence to another legally US marketed device.

“Substantially equivalent” means that the MD has a similar mode of function, has the same technological characteristics, and the same effectiveness and safety as the predicate. Also, the new MD must be destined for the same use as its predicate. If the new MD is *“substantially equivalent”* to a predicate, clinical trials to prove its effectiveness and safety are not mandatory (Freitas, 2016). If the FDA declares that the MD is not *“substantially equivalent”* to a predicate, the manufacturer may request a reclassification of the MD or present a *“de novo”* request. If the MD is not *“substantially equivalent”* to a predicate, clinical trials are required to demonstrate their safety and that they perform as expected (Van Norman, 2016a).

Most Class I devices are exempt from Premarket Notification 510(k). (Van Norman, 2016a). Class II usually requires a pre-market notification (510 (k)). For class III MD a Premarket Authorization (PMA) is mandatory (Freitas, 2016). The PMA process is more involved and includes the submission of clinical data to support claims made for the device. Therefore, the manufacturer is responsible for demonstrating the MD’s safety and efficacy through studies and clinical trials (Van Norman, 2016a, 2016b).

FDA post-market surveillance includes incident reports through computer programs, and post-market studies to monitor the efficacy and safety of the marketed MDs. MedWatch, MedSun, MDEpiNET are network databases that can be accessed by users and manufacturers (Freitas, 2016). According to FDA regulation, manufacturers, importers, and users must report death cases, severe damages, and MD malfunction (Freitas, 2016). Post-market comparative studies and/or registries are required in many cases, for surveillance of outcomes and adverse events (Frigerio, 2016).

In the US, clinical trials for MDs are often nonrandomized, nonblinded, do not have an active control group, and lack hard endpoints, not meeting the standards for clinical evidence required for drugs. Predicates can include devices that were on the market before regulatory requirements to prove safety and efficacy existed. For this reason, it is not uncommon for an MD to reach the market in the US without ever having been tested in humans (Van Norman, 2016a) . As in Europe, according to MDDs, adequately powered pre-market comparative studies showing a positive impact on relevant clinical

endpoints are not required. Thus, when a new MD is approved, clinical benefits are expected, rather than demonstrated (Frigerio, 2016).

The US approval process is regarded as lengthier and slower than the EU one. But the real timeline from application to clinical availability of MDs in the US is similar to or shorter than in the EU. This is largely because, after market approval, an MD must undergo reimbursement approval before becoming available for large-scale patient use, a process that takes considerably longer in the EU than in the United States (especially for high-risk innovative MDs). Generally, public systems (predominant in the EU in comparison to the US) take longer than private insurers to make these decisions. In the EU reimbursement procedures seem to be more complex and heterogeneous compared to market approval ones. Each country has its system for deciding which MDs are covered, pricing and reimbursement, and they vary substantially among each other as EU-wide cost-effectiveness criteria do not exist. Reimbursement in one MS doesn't apply to others, as happens with the CE mark. So, to get coverage in multiple MSs, an MD undergo different procedures. Contrary to what happens in the US, in the EU effectiveness data is only required for reimbursement, not for market approval. Thus, the reimbursement procedure can be hindered due to a lack of evidence generated during the market approval process. The new MDR implements stricter clinical evidence requirements and pre-and post-market control, trying to bridge this problem (Basu & Hassenplug, 2012; Schreyögg, Bäuml, & Busse, 2009).

This seems like an important issue for manufacturers and users. Nonetheless, there is no clear evidence that faster approval equals greater availability of "innovative" therapies, besides, reducing regulatory hurdles to MD approval might bring harm to patients (Van Norman, 2016a) .

MEDICAL DEVICES *VERSUS* DRUGS IN THE EUROPEAN UNION

Directive 65/65/EEC defines a medical product (drug) as "any substance or combination of substances which may be administered to human beings or animals with a view to

making a medical diagnosis or to restoring, correcting, or modifying physiological functions in human beings or in animals.” (EU, 1965)

In Europe, the system of medicines approval consists of a centralised authorisation procedure as well as national authorization procedures based on simultaneous authorization in more than one EU MS, and the mutual recognition of marketing authorizations (Frigerio, 2016). All medicines must be authorized before they can be marketed and made available to patients. The first step in drug development is to obtain pre-authorization for use of the drug in clinical trials. Contrary to the FDA, the European Medicines Agency (EMA) does not oversee all drug approvals in Europe (Van Norman, 2016a). There are four pathways to drug approval in the EU:

- The centralized procedure: The scientific assessment of the marketing authorization application is submitted to EMA that, through the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), evaluates the efficacy, safety, and quality of the drug, communicating its position to the European Commission, and emitting a market authorization valid for all the EU Member-States. The advantage of the centralized procedure is that it requires a single application, which results in a single marketing authorization with the same product information available in all EU languages and valid in all EU Member-States. Note that this procedure is mandatory for orphan medicinal products, products derived from biotechnology, and medicinal products for human use which contain an active substance authorized in the Union after 20th May 2004 and which are intended for the treatment of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), cancer, neurodegenerative disorders or diabetes;
- The mutual recognition procedure: It is based on the recognition of a pre-existing national marketing authorization by one or more EU countries. The applicant must initially receive national approval in one EU MS, referred to as the *“reference Member State”*, and then seek approval for the medicine in another EU MS (*“concerned Member States”*) in a second step based on the assessment done in the reference Member State. If disagreements occur between EU MSs,

they must be handled by the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh).

- The decentralized procedure: The applicant chooses one country as the “*reference Member-State*” when making its application for marketing authorization, and then prepares a draft assessment report that is submitted to the other MSs (“*concerned Member States*”). Therefore, the application for marketing authorization is submitted simultaneously in several EU MSs enabling simultaneous marketing of the medicine and reducing the administrative and regulatory burden
- The national procedure: It is used to obtain market authorization in specific EU MSs. In this procedure, applications are reviewed by the competent authorities of the respective EU member state (Freitas, 2016; Van Norman, 2016a)

In the EU data from randomized controlled trials (RCTs) is required, in many cases with placebo-controlled trials. With respect to MDs, the same data is only mandatory for high-risk MDs (Freitas, 2016). In opposition to the MD, no drug can be inserted into the EU market without a market authorization issued by the CAs/EMA (Oliveira, 2016). The market authorization application for a drug must be founded on clinical trials. Concerning MDs, according to MDDs, it is only mandatory to perform clinical investigations for class III or implantable MDs. For class I-IIb it is sufficient to present a critical literary review or results from previous clinical investigations, provided that MD equivalence is assured (Oliveira, 2016).

DISTINGUISHING MEDICAL DEVICES AND MEDICINES: THE EXAMPLE OF COUGH MEDICINES

As shown above there are considerable differences between the regulatory framework of MDs and medicines and thus it is important to correctly differentiate them (Oliveira, 2016).

The MD and medical product definitions in the EU regulations overlap, since both may be substances/materials that are used in the treatment, prevention, or diagnosis of diseases or in the restoration of physiological functions presumed to be altered (Oliveira, 2016). What differentiates them is the mode of action by which their finality is achieved. Medicines use pharmacological, immunological, or metabolic mechanisms to achieve their main effect. MDs do not achieve their principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological, or metabolic, although they can be supported by them (Racchi, Govoni, Lucchelli, Capone, & Giovagnoni, 2016).

EMA defines “borderline products” as “complex healthcare products for which there is uncertainty over which regulatory framework applies” (Antich-Isern et al., 2021). Borderline products may combine the technologies from MDs with the ones from medicines (e.g. MDs for the administration of medications or MDs containing substances that are isolated may be considered medications provided these are only assistants to the main mechanism of action) (Oliveira, 2016). If, as said above, drugs and MDs have a common finality, the classification of the borderline products is based on their primary mechanism of action, by which their finality is achieved (Oliveira, 2016). The claim of a mechanical or pharmacological (Ph.), immunological (I.), or metabolic (M.) mechanism must be founded on scientific data (Racchi et al., 2016). When in doubt, the provisions of the medicinal products directive shall apply (Antich-Isern et al., 2021).

The MEDDEV 2.1/3 rev. 3, which guides the directives’ applications to borderline or combined products, has proposed a definition for the Ph.I.M. mechanisms of actions (Commission, 2009). Non-Ph.I.M modes of action, as the chemical and physical modes of action, have not been clearly described in official regulations, giving rise to possible controversy (Racchi et al., 2016). To help in this classification, the Medical Devices Expert Group (MDEG) was created, to discuss the frontier between MDs and other products (Oliveira, 2016). CAs should classify borderline products on a case-by-case analysis. The new MDR creates new tools to ensure consistent qualification across all MSs (Antich-Isern et al., 2021).

Some MDs, such as substance-based ones are particularly sensitive to ambiguity in regulatory definitions (Racchi et al., 2016). “Cough syrups” are a good example of this.

For the consumer, they all may look the same, but in reality, they may be classified as heterogeneously as drugs, MDs, and food supplements. Note that syrups claiming uses in similar situations are allocated to different product categories and different MD risk classes. The classification is made according to their composition, mode, target of action, and potential harm. All these categories have different regulations and different requirements for their entry into the market (Agostinho, 2016).

Manufacturers usually produce syrups as MD claiming their “mechanical” mode of action and the non-absorption of their substances by the human body (Agostinho, 2016). Agostinho *et al.* give an example of two syrup MDs, with similar therapeutic indications, allocated to different risk classes. This difference is based on the potential absorption of their components, and thus different potential risks (Agostinho, 2016). One of the syrups contains *Cetraria islandica*, rich in mucilage, with mucosal adhesive properties. It forms a film that protects against external irritative and promotes hydration, favoring secretions elimination. Mucilage is not absorbed by the human body and the contact between the syrup and the body has a limited duration, thus this MD was given risk Class I classification (Agostinho, 2016; EU, 2017). The second syrup has a more complex composition (including Honey, Molecular complex of Resins, Polysaccharides, and Flavonoids from *Grindelia*, *Ribwort*, *Plantain*, and *Helichrysum*). The possible absorption of one of these components and its possible consequences render it a greater risk. This MD belongs to Class IIa (Agostinho, 2016).

The Manual on Borderline and Classification in the Community Regulatory Framework for Medical Devices gives an example of a product intended to be used in acute sore throat with irritated mucosa, containing Icelandic Moss and benzocaine. It argues that Icelandic has pharmacological properties, including anti-inflammatory, antibacterial, and antiviral activity, and although it may have a physical barrier function, the pharmacological action of benzocaine (local anesthetic) cannot be considered an ancillary one. Based on this argumentation it concludes that the product achieves its principal intended action by pharmacological means and therefore cannot be considered an MD (MDEG, 2019).

MDs can be distinguished from medicinal products according to their principal mechanism of action which should not be a pharmacological, immunological, or metabolic one. However, this difference is often not intuitive and the frontier is ill-defined, particularly in MDs used for conditions such as cough. The work by Huijghebaert *et al.* have illustrated the ensuing risks through case studies in common pediatric conditions (Huijghebaert et al., 2020).

We replicated this approach by identifying and characterizing MDs and MD components with an explicit pediatric indication of cough currently marketed in Portugal, and their evidence base.

METHODS

Our study used a two stepwise approach to identify and collect data on registered MDs with an indication for cough in the pediatric population.

PHASE I: DEVICE IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION

In Phase I, we aimed to identify potentially eligible MDs, using multiple strategies, namely Google search (performed between 20/11/2020 and 27/12/2020) using the terms "cough" and "medical device"; screening online of pharmacies websites for medical devices for cough and screening the product catalog of the Portuguese National Association of Pharmacies. Additionally, we searched the national drug authority INFARMED's MDs online database for MDs' information, particularly packages and leaflets

We predefined a set of MD characteristics to obtain from the packages and information leaflets, namely risk class, composition, mechanism of action, age limits, dosage, precautions, adverse effects, medical interactions, efficacy, and safety.

For data extraction, we used a spreadsheet, where we assembled information on the predefined characteristics to be obtained from packages and information leaflets. We used another spreadsheet to identify all plant-based components from each MD identified and to identify the most frequent ones.

PHASE II: EVIDENCE REVIEW

In Phase II, we aimed to collect evidence-based data regarding a set of selected components that we had identified. We searched and screened MEDLINE (through PubMed), and grey literature through March 2021. We included controlled studies comparing therapies with a set of selected components, whether compared with no treatment, placebo, or standard care in children and adolescents (for detailed inclusion and exclusion criteria, see Appendix 1).

For each of the eligible studies, specific items were extracted from the full text: clinical outcomes (e.g., morbidity, health-related quality of life); symptom (cough); tolerability assessment by physicians or patients; efficacy and safety data

Additionally, we aimed to identify and retrieve systematic reviews, with or without meta-analysis, of controlled studies that focused on the effectiveness of this set of selected components for acute cough in children. We searched and screened MEDLINE (through PubMed), and grey literature through March 2021. From each eligible article, we recorded the first author, journal, year of publication, PICOS, and main conclusions.

RESULTS

PHASE I

We found 26 MDs with an indication for cough in pediatric ages registered in Portugal (four on the National Association of Pharmacies catalog, 13 through their product national code (CNP), 6 on Google search, and 3 on INFARMED's MDs online database search).



Figure 1. Example of a MD for pediatric cough

For three of these MDs included, we could not identify the information leaflet on INFARMED's medical device search database and for one MD, the information leaflet was unreadable. For one of the MDs included, we could only find a package that was not possible to read (for this MD we only extracted data from the information leaflet). (Table 2).

Table 2. Reporting of a set of predefined characteristics in MD label and information leaflet

Brand/ Model/ Commercial name	Composition		Indications		Use instructions		Mechanism of action		Precautions		Adverse effects		Medical Interactions		Efficacy and Safety	
	Label	Information leaflet	Label	Information leaflet	Label	Information leaflet	Label	Information leaflet	Label	Information leaflet	Label	Information leaflet	Label	Information leaflet	Label	Information leaflet
Bisolnatural 2 em 1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	X	X	X	X
Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar	✓	NF	✓	NF	✓	NF	✓	NF	✓	NF	X	NF	X	NF	X	NF
Grintuss Pediatric com Poliresin - Xarope	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	✓
Grintuss Adult com Poliresin xarope	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	✓
Grintuss Adult com Poliresin - Comprimidos	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X
SUPRACARE Xarope para a tosse	✓	†	✓	†	✓	†	✓	†	✓	†	✓	†	X	†	X	†
Bisolduo pastilhas para chupar	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	X	✓	X	✓	X	X
PHARYSOL TOS pediátrico	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	X	✓	X	X
Pharysol Xarope para a tosse	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	X	X	X	X
Mucovit fluxus xarope adulto	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	X	X	X	X
Puresseintiel RESPIRATÓRIO	✓	NF	✓	NF	✓	NF	✓	NF	✓	NF	✓	NF	X	NF	X	NF
Arkotux Xarope	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X
Herbisland xarope	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	X	✓	X	X	X	X

Bisolmelia Tosse Seca xarope	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	X	✓	X	✓	X	✓	X	X
Bronchodual Xarope para a tosse	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X
Bronchodual ADULTO	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X
Fortuss	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	X	X	X	X	X	X
Arkotos Xarope	*	✓	*	✓	*	✓	*	✓	*	✓	*	X	*	X	*	X
Arkotos Tosse Seca comprimidos	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X
Aquilea Tosse Forte	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X
Drill Calm Baby	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X
Petit Drill	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X
Drill Calm Junior	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X
TUSSOLVEN INFANTIL	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X
TUSSOLVEN ADULTO	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X
Panatosse Natura																

✓ - reported; NF – Not Found; † - We found, in INFARMED's database, a declaration saying that this MD does not need an information leaflet; X – No reference; * - Dificult to read label

Regarding the risk categories, 14 MDs were included in class IIa, eight in class I, and three were not classified (all from the same manufacturer). All identified MDs have plant-based components. We found a total of 93 components. However, the proportion of each component in their composition is not specified in most cases.

Most MDs claim indications of both dry and productive cough. Only one (*Arkotux Xarope*) advises against usage in productive cough. Many (n=9) do not have a clear identified section explaining their indication. All have an inferior age limit for usage. The younger age indication is 6 months old. Also, most of them do not mention the superior age limit. Only three of the MDs included mentioned a superior age limit (*Petit Drill Xarope*, *Drill Calm Baby Xarope*, and *Bronchodual Xarope*). Only five MDs recommend different doses for children and adults without specifying the age limit for these two dosing categories (*Panatosse Natura*, *Puressentiel RESPIRATÓRIO*, *Pharysol Xarope*, *Bisolnatural 2 em 1 Xarope*, and *Bisolnatural 2 em 1 sem Açúcar*). As for their mechanisms of action, most claim properties such as barrier function, hydration and fluidification of secretions, lubrication, mucoadhesion, coating, and soothing action.

Regarding safety issues, more than half (n=17) do not display a clear identified section to discuss adverse effects and the ones that do have this section claim that the product is well tolerated, and that no adverse effects were reported. Most display general warnings, such as contraindication in case of allergy or hypersensitivity to any component. Most recommend medical advice if pregnant or breastfeeding. Some mention potential laxative effects. Some advice precautions in case of fructose intolerance. One of the MDs (*Bisolduo pastilhas*) advises patients with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, or in dialysis to previously consult their physicians. Other MDs, namely, *Pharysol Xarope*, advise the same for patients with high blood pressure. *Arkotux Xarope* report that may cause throat discomfort.

Regarding interactions with drugs or other plant-based products, no interactions were reported. Seven MDs advise a time interval between the intake of the MD and other drugs/alimentary supplements/plant-based products (one of these, *Bisolmelia*, justifies this recommendation by claiming it might delay the absorption of other drugs/products due to the formation of a protective film). *TUSSOLVEN ADULTO* advises precaution with

drugs that might have interactions with alcohol since it is one of the components of this syrup.

Regarding MDs' components, the most frequently mentioned were honey (present in 18 MDs), followed by water (16 MDs), citric acid (13 MDs), Xanthan gum (12 MDs), *Althea* extract (11 MDs), *Plantago major* extract (11 MDs), and potassium sorbate (8 MDs). We would like to highlight that some components were classified both as active and excipients in different DMs, namely honey, lemon essential oil, orange essential oil, and myrtle essential oil. Most components were not classified either as active or excipients (Table 3). Only two MDs (*Grintuss Pediatric com Poliresin – Xarope*, and *Grintuss Adult con Poliresin*) mentioned clinical studies to support their efficacy and safety on their information leaflet.

Table 3. List of the components referenced in MDs' labels and information leaflets, and their frequency of reference.

Component	Number of MDs in which it is present	Component	Number of MDs in which it is present
Honey	18	Pinus sylvestris (bairds)	1
Water	16	Verbascum thapsus	1
Citric acid	13	Echinacea purpurea	1
Xanthan gum	12	Malpighia glabra	1
Altea Extract	11	White Fir Cones Extract	1
Plantago major	11	Eucalyptus leaf	1
Glicerol	11	Pinus sylvestris (bark)	1
Potassium Sorbate	8	Red fruit aroma	1
Sodium benzoate	7	Forest fruit aroma	1
Sorbitol	6	Fig juice concentrate	1
Fructose	6	Apple juice concentrate	1
Lemon essential oil	5	Red currant juice	1
Grindelia	5	carboxymethylcellulose	1
Arabic gum	5	Vitamin C	1
Lemon Flavor	5	Caramel	1
Cane sugar	5	Mint essential oil	1
Helichrysum	4	Rosemary essential oil	1
Thyme extract	4	Larch arabinogalactans	1
Orange essential oil	4	Arabinogalactans	1
Iceland moss	4	Oligofructose	1
Strawberry aroma	4	Agave syrup	1
Lemon juice	4	Zinc sulfate	1
Eucalyptus essential oil	4	Alum	1
Althaea root extract	4	Iceland Lichen Extract	1

Hydroxyethylcellulose	3	Malva hydroglyceric extract	1
Sodium citrate	3	Licorice Extract	1
liquid maltitol	3	Viola tricolor extract	1
Peppermint Essential Oil	3	Ivy extract	1
Orange scent	3	Honey aroma	1
Myrtle essential oil	2	Isomalt	1
Sundew	2	Mono and Diglycerides of Fatty Acids	1
Snail slime	2	Silica	1
Hedera	2	Lemon flavor	1
Karaya gum	2	Frescofort flavor	1
Glucose syrup	2	Talcum	1
Sodium Hyaluronate	2	polyethylene glycol	1
Natural aroma	2	Curcumin	1
Natural Peppermint Flavor	2	Sodium salts	1
Magnesium stearate	2	Natural Peach Flavor	1
Xylitol	2	Eucalyptus scent	1
methyl-4-hydroxybenzoate	2	Blackberry juice	1
propyl-4-hydroxybenzoate	2	blueberry essential oil	1
Agrimony polyphenolic fraction	1	Star anise essential oil	1
Propolis fluid extract	1	Fructose syrup	1

PHASE II

Concerning evidence synthesis, we selected a set of three components, namely honey, *Plantago major*, and *Althea* to be our interventions.

After excluding duplicates, our search identified 163 records, and we excluded 152 records at the titles and abstracts stage. We included nine clinical trials and two systematic reviews, regarding this set of selected components (Figure 2).

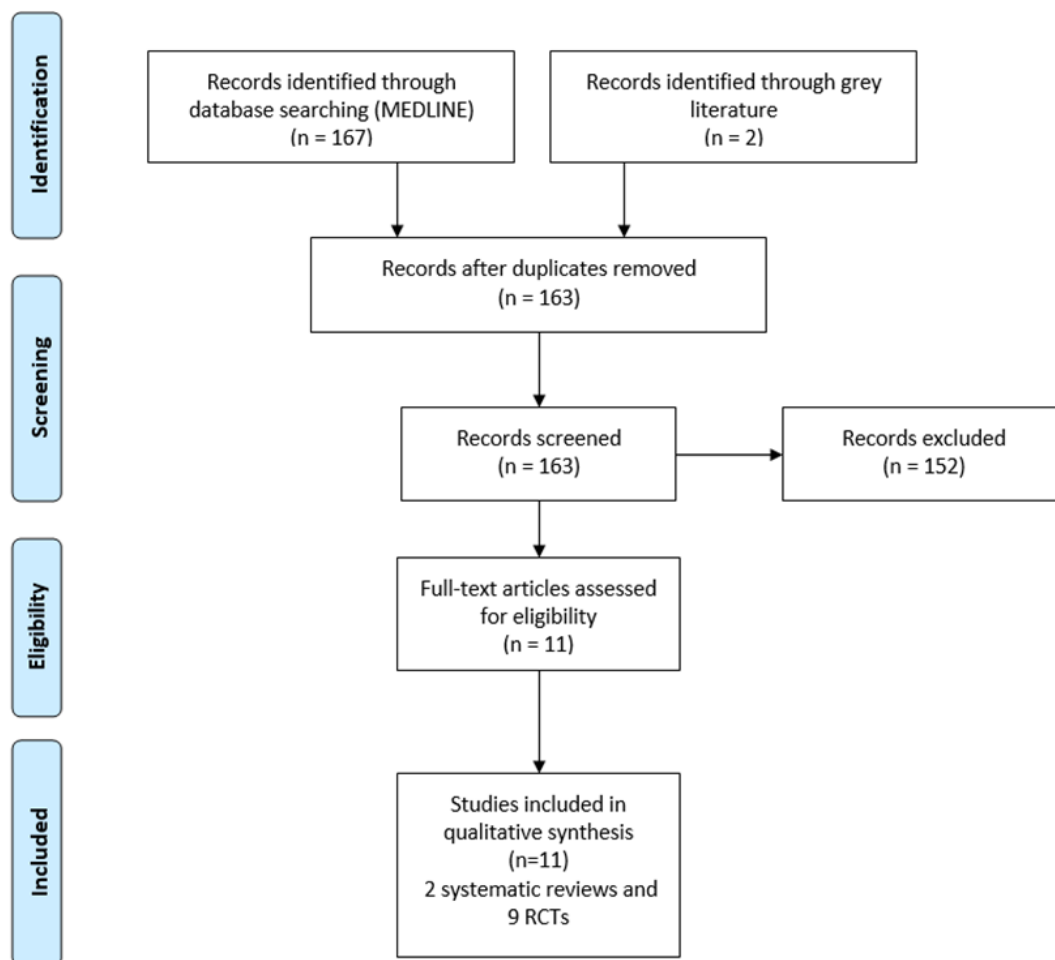


Figure 2. Flow diagram outlining the process of study selection.

Regarding controlled studies, nine studies were included reporting on 1,268 children and adolescents. The age range of patients was 1 year to 18 years old. All studies included assessed honey's effectiveness against cough. Four RCT's used a placebo control. All studies used a 7-point Likert scale and reported that honey had significant improvement in total symptoms relief. These studies demonstrated that honey was more effective than placebo in relieving nocturnal and diurnal cough and improving clinical scores. Overall, studies reported a significant improvement in total symptom relief, and no major adverse events were observed. However, studies were heterogeneous in design and conduct. We did not find any controlled study or randomized controlled trial that has confirmed the efficacy of *Althaea* and *Plantago major* as a single extract for post-viral acute cough in children (Table 4).

Table 4. Summary of characteristics of included studies.

Author	Study design	N	Pediatric population (N)	Population	Intervention	Dosing	Comparator	Age (years)	Outcome	Efficacy	Safety
Ian M Paul et al. (2007)	Randomized , controlled, double blind, trial	105	105	Children with cough due to upper respiratory tract infections	Buckwheat honey	Aged 2-5 years: 8.5mg/dos Aged 6–11 years 17 mg/dose Aged 6–12 years: 34 mg/dose	Dextromethorphan No treatment	2 to 18	Cough score (5 item, 7 point Likert scale)	Most favorably for symptomatic relief of their child's nocturnal cough and sleep difficulty	Hyperactivity , nervousness, and insomnia
Ayazi et al. (2017)	Randomized , controlled, open label, trial	87	87	Healthy children with cough	Honey	Aged 1–6 years: 2.5 ml Aged 6–12 years: 5 ml	Diphenhydramine	1 to 12	Nocturnal cough and sleep difficulty score (validated 5 item, 7 point Likert scale)	All types of honey improved the cough and sleep scores no significant difference between honey type 1 and 2 in cough relief honey may provide better cough relief than diphenhydramine	No relevant AE
Cohen et al. (2012)	Randomized , controlled, double blind, trial	300	300	Children with night cough	Eucalyptus honey, citrus honey, or labiatae honey	10g	Placebo	1 to 5	Cough score (validated 5 item, 7 point Likert scale), effect on sleep and combination	Honey had significant improvements in total symptom scores compared to placebo	Stomachache, nausea, vomiting

Shadkam, Mozaffari-Khosravi, and Mozayan (2010)	Randomized , controlled, open label, trial	139	139	Healthy children with upper respiratory tract infections	Honey, dextromethorphan, or diphenhydramine	2.5-ml dose	Dextromethorphan; diphenhydramine; supportive treatments also suggested to the other groups, including saline nasal drops and paracetamol	24 to 60 months	Cough score (validated 5 item, 7 point Likert scale), effect on sleep and combination	Before sleep, honey has a more alleviating effect on uris-induced cough compared with DM and DPH doses.	NR
Cohen et al. (2017)	Randomized , controlled, single blind, trial	150	150	Children with night cough	Grintuss® pediatric syrup (polysaccharide-resin-honey based cough syrup)	20ml/day	Carbocysteine syrup	2 to 5	Cough score (validated 5 item, 7 point Likert scale), effect on sleep and combination	Significantly better result for polysaccharide-resin-honey cough frequency, cough severity, bothersome nature of cough, and quality of sleep for both	Stomach ache, nausea or vomiting
Waris, Macharia , Njeru, and Essajee (2014)	Randomized , controlled, double blind, trial	145	145	Healthy children with cold symptoms	Honey	1-2 years old - 2.5 ml 2-6 years old - 5 ml 7-12 years old - 7.5 ml	Salbutamol syrup; placebo	1 to 12	Cough score (validated 5 item, 7 point Likert scale)	Honey was most effective in symptomatic relief of symptoms associated with the common cold whilst salbutamol or placebo offered no benefit	No relevant AE
Canciani et al. (2014)	Randomized , controlled, double blind trial	102	102	Healthy children with persistent cough	Grintuss® syrup	4 doses a day, 5 ml each, for 8 days	Placebo	3 to 6	Day time and night time cough severity (modified from validated questionnaire)	Effective since the first days of treatment effective in the treatment of cough persisting more than 7 days	No relevant AE

Sopo et al. (2015)	Randomized , controlled, open label trial	134	134	Healthy children suffering from non-specific acute cough	Wildflower honey+milk	10 ml honey + 90ml milk	Dextromethorphan; levodropropizine	2 to 14	Cough score (validated 5 item, 7 point likert scale)	As effective as DM or LDP in nonspecific acute cough in children (therapeutic success 80% vs 87%)	NR
Carnevali et al. (2021)	Randomized , controlled, double blind trial	106	106	healthy children with acute cough	Kalobatuss® acacia honey and on malva sylvestris extract, inula helenium extract, plantago major extract, and helichrysum stoechas	4 doses daily in 5 ml	placebo	3 to 6	cough score (validated 5 item, 7 point likert scale)	significant reduction in night-time and day-time cough scores reduction of severity and shortening of duration of cough	No relevant AE

AE, Adverse events; LDP, Levodropropizine; DM, Dextromethorphan; DPH, Diphenhydramine GI; Gastrointestinal; NR, Not reported.

We identified two systematic reviews with meta-analysis reporting the effectiveness of one (Honey) of the three selected components. Both studies included the pediatric population. However, Abuelgasim *et al.* (Abuelgasim, Albury, & Lee, 2021) also included adults, and they did not focus on the pediatric population, which made it impossible to evaluate the results focused on children and adolescents. However, due to a lack of evidence, we decided to include this study. Overall, both studies reported that honey was more effective than usual care alternatives for improving cough symptoms, particularly cough frequency and cough severity. Oduwole *et al.* (Oduwole, Udoh, Oyo-Ita, & Meremikwu, 2018) also reported that there were no relevant adverse events associated with honey (Table 5).

We did not find qualitative or quantitative studies regarding these selected components, *Plantago major* and *Althea*.

Table 5. Summary of characteristics of included studies.

Study	Population	Intervention	Control	Outcomes	Study design	Conclusions
Abuelgasim et al. (2021)	Patients (all ages) with infectious and atopic URTI conditions	Honey	No treatment, placebo or usual therapy	Effectiveness of honey for symptomatic relief in URTIs	RCTs or in vivo observational studies	Honey was not superior to placebo Honey was superior to usual care for the improvement of symptoms of UTRIs
Oduwale et al. (2018)	Pediatric population (1 year to 18 years) with acute cough in ambulatory settings	Honey alone, or in combination with antibiotics	No treatment, placebo, honey-based cough syrup, or other over-the-counter cough medications	Effectiveness of honey for acute cough	RCTs	Honey was superior to no treatment, placebo, or diphenhydramine in reducing cough frequency In the honey group, authors reported <i>minor</i> GI symptoms

GI, Gastrointestinal; RCTs, Randomised controlled trials; UTRI, Upper respiratory tract infections.

DISCUSSION

In our study, we found gaps and heterogeneity in reported information on cough-focused MD. The classification varies (Class I or IIa), and the MDs we found are all plant-based. Not all the MDs had information leaflets, and for those which have, we found a lack of standardization in their content. Many MDs' information leaflets do not specify the proportion of each component in their composition, lack superior age limits and age limits for dosing categories, do not have a clearly identified adverse effects section, and most have no reference to clinical studies. Most claim mechanical mechanisms of action and refer no interactions with drugs/plant-based products, but do not show clinical data to support these claims. So, it seems that there are significantly fewer requirements in the information presented in leaflets for MDs when compared to drugs. Unlike drugs, for which the information presented in leaflets is standardized (article 59, Directive 2001/83/CE), there is no clear standardization for MDs' leaflets. This lack of standardization could allow for unclear instructions and less rigorous identification of adverse effects, leading to misinterpretation and misuse, and possibly giving rise to potentially harmful situations for children.

As for the evidence search, we found few RTCs for the most frequent components of cough MDs. Those that we found were heterogeneous in design and conduct, not meeting the standards for RTC required for drug approval.

Huijghebaert *et al.* found important differences between leaflets and standards applied to drugs and MDs for oral use in children, and that MDs requiring repeated ingestion are hardly evaluated in children (Huijghebaert *et al.*, 2020). Our findings replicate these, in a different market and with different products.

Although rarely associated with serious disorders, cough is very common among children and it can cause significant distress in caregivers (Lamas *et al.*, 2014; Ramanuja & Kelkar, 2010). As of today, there is no evidence for symptomatic relief medications (Chang, 2009). The most common cause is URIs, predominately caused by viruses (Ramanuja & Kelkar, 2010). Treatment is limited to symptomatic relief (antipyretics,

hydration, and secretion aspiration), caregivers often seek over-the-counter relieve remedies even before consulting a health care provider (Lamas et al., 2014) (Kasi & Kamerman-Kretzmer, 2019). The frontier between MDs and drugs might be unclear, especially for MDs requiring multiple oral intakes, like those intended to treat cough (Agostinho, 2016; Racchi et al., 2016), and although there are some documents and workgroups created to help clarify it, there is no clear or objective rule to apply in all dubious cases (Antich-Isern et al., 2021; Commission, 2009; Oliveira, 2016). This results in a subjective case-by-case analysis. As there are few or no RTCs for most of the complex natural substances present in these MDs, it is our vision the decisions in this matter are frequently not founded on a solid evidence base. The true effects and interactions of these substances, when taken by children, are thus not truly understood. Rigorous studies that confirm the efficacy and safety of MDs for relieving post-viral acute cough are needed.

There is wide room to improve information leaflet content and standardization. As we mentioned in the introduction, there is a preceding history of adverse effects associated with medication taken by children to treat cough (as is the case for OCT medication) (Chang, 2009; Goldsobel & Chipps, 2010). Among the factors contributing to their misuse is a lack of clear instructions (for example lack of age limits and age limits for dosing categories, no clearly identified adverse effects section) (Manti et al., 2020). In our opinion, a new type of product intended to treat pediatric cough, should not be introduced without solving one key factor that seems to increase adverse effects with other types of products. It should also be necessary to present solid clinical data, for producers to be allowed to make claims in their MD's leaflets and packages such as mechanical mode of action, or lack of adverse effects and drug interactions.

In conclusion, there is an urgent need to perform rigorous studies to confirm the efficacy and safety of plant-based MDs in relieving cough related to URIs. There is a long and problematic history of pediatric cough medications, so the addition of MDs as a new treatment option must be based on solid evidence. As for MDs' EU regulation, although the new MDR introduces some rules intended to increase MDs' safety and efficacy, in practice it doesn't seem to solve the problem of the borderline products between drugs and MDs requiring multiple oral intakes, enhancing the bureaucratic burden, while

possibly not increasing significantly the safety and efficacy of MDs. This problem might be solved by excluding all substances for repeated oral intake (Huijghebaert et al., 2020).

REFERENCES

- Abuelgasim, H., Albury, C., & Lee, J. (2021). Effectiveness of honey for symptomatic relief in upper respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*, 26(2), 57-64. doi:10.1136/bmjebm-2020-111336
- Agostinho, P. F. (2016). *Classificação e Fronteiras de Dispositivos Médicos*. Faculdade de Farmácia Universidade de Lisboa,
- Antich-Isern, P., Caro-Barri, J., & Aparicio-Blanco, J. (2021). The combination of medical devices and medicinal products revisited from the new European legal framework. *Int J Pharm*, 607, 120992. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120992
- Ayazi, P., Mahyar, A., Yousef-Zanjani, M., Allami, A., Esmailzadehha, N., & Beyhaghi, T. (2017). Comparison of the effect of two kinds of Iranian honey and diphenhydramine on nocturnal cough and the sleep quality in coughing children and their parents. *Plos one*, 12(1), e0170277.
- Basu, S., & Hassenplug, J. C. (2012). Patient access to medical devices--a comparison of U.S. and European review processes. *N Engl J Med*, 367(6), 485-488. doi:10.1056/NEJMp1204170
- Ben-Menahem, S. M., Nistor-Gallo, R., Macia, G., von Krogh, G., & Goldhahn, J. (2020). How the new European regulation on medical devices will affect innovation. *Nat Biomed Eng*, 4(6), 585-590. doi:10.1038/s41551-020-0541-x
- Canciani, M., Murgia, V., Caimmi, D., Anapurapu, S., Licari, A., & Marseglia, G. L. (2014). Efficacy of Grintuss® pediatric syrup in treating cough in children: a randomized, multicenter, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Italian Journal of Pediatrics*, 40(1), 1-7.
- Carnevali, I., La Paglia, R., Pauletto, L., Raso, F., Testa, M., Mannucci, C., . . . Calapai, G. (2021). Efficacy and safety of the syrup “KalobaTUSS®” as a treatment for cough in children: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC pediatrics*, 21(1), 1-9.
- Chang, A. B. (2009). Cough. *Pediatr Clin North Am*, 56(1), 19-31, ix. doi:10.1016/j.pcl.2008.10.002
- Cohen, H. A., Hoshen, M., Gur, S., Bahir, A., Laks, Y., & Blau, H. (2017). Efficacy and tolerability of a polysaccharide-resin-honey based cough syrup as compared to carbocysteine syrup for children with colds: a randomized, single-blinded, multicenter study. *World Journal of Pediatrics*, 13(1), 27-33.
- Cohen, H. A., Rozen, J., Kristal, H., Laks, Y., Berkovitch, M., Uziel, Y., . . . Efrat, H. (2012). Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics*, 130(3), 465-471.
- Commission, E. (2009). GUIDELINES RELATING TO THE APPLICATION OF: THE COUNCIL DIRECTIVE 90/385/EEC ON ACTIVE IMPLANTABLE MEDICAL DEVICES THE COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC ON MEDICAL DEVICES (MEDDEV 2.1/3 rev 3).
- Commission, E. (2013). Guidelines on a Medical Devices Vigilance System (2013) (MEDDEV 2.12-1 rev. 8).
- EU. (1965). Council Directive 65/65/EEC. The 2nd Council directive on the Approximation of Provisions Laid Down by Law, Regulation or Administrative Action Relating to Properties of Medicinal Products. OJ No. 22,9.2.1965 p. 369-365.

- EU. (1993). Council of The European Communities. Council Directive 93/42/EEC concerning MDs. *Off J Eur Communities*. 1993;169:1–43. .
- EU. (2007). European Union. Directive 2007/47/EC amending Council directive 90/385/EEC on the approximation of the laws of the member states relating to active implantable medical devices, council directive 93/ 42/EEC concerning medical devices and directive 98/8/EC concern- ing the placing of biocidal products on the market. *Official Journal of the European Union* no. L-247 of 21 September 2007. .
- EU. (2017). European Parliament, Council of the European Union. Regulation 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical device. *Off J Eur Union*. 2017;117:176- 332.
- Freitas, J. s. F. H. d. (2016). *TENDÊNCIAS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA (IF) GLOBAL: DISPOSITIVOS MÉDICOS - MERCADO GLOBAL E ASPETOS REGULAMENTARES*. INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ,
- Frigerio, M. (2016). Getting approval for new therapeutic medical devices versus drugs: are the differences justified? *Eur Respir Rev*, 25(141), 223-226. doi:10.1183/16000617.0037-2016
- Goldsobel, A. B., & Chipps, B. E. (2010). Cough in the pediatric population. *J Pediatr*, 156(3), 352-358. doi:10.1016/j.jpeds.2009.12.004
- Huijghebaert, S., De Bruyne, P., Allegaert, K., Vande Velde, S., De Bruyne, R., Van Biervliet, S., & Van Winckel, M. (2020). Medical devices that look like medicines: safety and regulatory concerns for children in Europe. *Arch Dis Child*, 105(2), 147-154. doi:10.1136/archdischild-2018-316391
- Jarman, H., Rozenblum, S., & Huang, T. J. (2021). Neither protective nor harmonized: the crossborder regulation of medical devices in the EU. *Health Econ Policy Law*, 16(1), 51-63. doi:10.1017/s1744133120000158
- Kasi, A. S., & Kamerman-Kretzmer, R. J. (2019). Cough. *Pediatr Rev*, 40(4), 157-167. doi:10.1542/pir.2018-0116
- Lamas, A., Ruiz de Valbuena, M., & Máiz, L. (2014). Cough in children. *Arch Bronconeumol*, 50(7), 294-300. doi:10.1016/j.arbres.2013.09.011
- Malesker, M. A., Callahan-Lyon, P., Ireland, B., & Irwin, R. S. (2017). Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. *Chest*, 152(5), 1021-1037. doi:10.1016/j.chest.2017.08.009
- Manti, S., Tosca, M. A., Licari, A., Brambilla, I., Foiadelli, T., Ciprandi, G., & Marseglia, G. L. (2020). Cough Remedies for Children and Adolescents: Current and Future Perspectives. *Paediatr Drugs*, 22(6), 617-634. doi:10.1007/s40272-020-00420-4
- Martelli, N., Eskenazy, D., Déan, C., Pineau, J., Prognon, P., Chatellier, G., . . . Pellerin, O. (2019). New European Regulation for Medical Devices: What Is Changing? *Cardiovasc Intervent Radiol*, 42(9), 1272-1278. doi:10.1007/s00270-019-02247-0
- McKenna, C. (2009). Understanding the medical device directive changes. *Biomed Instrum Technol*, 43(4), 319-320. doi:10.2345/0899-8205-43.4.319
- MDEG. (2019). *MANUAL ON BORDERLINE AND CLASSIFICATION IN THE COMMUNITY REGULATORY FRAMEWORK FOR MEDICAL DEVICES*
Version 1.22 (05-2019).

- Migliore, A. (2017). On the new regulation of medical devices in Europe. *Expert Rev Med Devices*, 14(12), 921-923. doi:10.1080/17434440.2017.1407648
- Oduwole, O., Udoh, E. E., Oyo-Ita, A., & Meremikwu, M. M. (2018). Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 4(4), Cd007094. doi:10.1002/14651858.CD007094.pub5
- Off-Label Use of Medical Devices in Children. (2017). *Pediatrics*, 139(1). doi:10.1542/peds.2016-3439
- Oliveira, M. E. F. d. (2016). *DISPOSITIVO MÉDICO OU MEDICAMENTO: DEMARCAÇÃO DE FRONTEIRA*. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra,
- Paul, I. M. (2012). Therapeutic options for acute cough due to upper respiratory infections in children. *Lung*, 190(1), 41-44. doi:10.1007/s00408-011-9319-y
- Paul, I. M., Beiler, J., McMonagle, A., Shaffer, M. L., Duda, L., & Berlin, C. M. (2007). Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 161(12), 1140-1146.
- Pires, C., Duarte, D., & Cavaco, A. (2021). Analysis of Medical Device Alerts Issued by the Portuguese Medicines Agency: Scoping the Purpose of New Regulatory Recommendations. *Acta Med Port*, 34(3), 201-208. doi:10.20344/amp.13419
- Racchi, M., Govoni, S., Lucchelli, A., Capone, L., & Giovagnoni, E. (2016). Insights into the definition of terms in European medical device regulation. *Expert Rev Med Devices*, 13(10), 907-917. doi:10.1080/17434440.2016.1224644
- Ramanuja, S., & Kelkar, P. S. (2010). The approach to pediatric cough. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 105(1), 3-8; quiz 9-11, 42. doi:10.1016/j.anai.2009.11.011
- Schreyögg, J., Bäuml, M., & Busse, R. (2009). Balancing adoption and affordability of medical devices in Europe. *Health Policy*, 92(2-3), 218-224. doi:10.1016/j.healthpol.2009.03.016
- Shadkam, M. N., Mozaffari-Khosravi, H., & Mozayan, M. R. (2010). A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(7), 787-793.
- Sopo, S. M., Greco, M., Monaco, S., Varrasi, G., Di Lorenzo, G., & Simeone, G. (2015). Effect of multiple honey doses on non-specific acute cough in children. An open randomised study and literature review. *Allergologia et immunopathologia*, 43(5), 449-455.
- Ulrich, L. C., Joseph, F. D., Lewis, D. Y., & Koenig, R. L. (2013). FDA's pediatric device consortia: national program fosters pediatric medical device development. *Pediatrics*, 131(5), 981-985. doi:10.1542/peds.2012-1534
- Van Norman, G. A. (2016a). Drugs and Devices: Comparison of European and U.S. Approval Processes. *JACC Basic Transl Sci*, 1(5), 399-412. doi:10.1016/j.jacbts.2016.06.003
- Van Norman, G. A. (2016b). Drugs, Devices, and the FDA: Part 2: An Overview of Approval Processes: FDA Approval of Medical Devices. *JACC Basic Transl Sci*, 1(4), 277-287. doi:10.1016/j.jacbts.2016.03.009
- Waris, A., Macharia, W., Njeru, E., & Essajee, F. (2014). Randomised double blind study to compare effectiveness of honey, salbutamol and placebo in treatment of cough in children with common cold. *East African medical journal*, 91(2), 50-56.

APPENDICES

APPENDIX 1 - INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA (PHASE II)

Inclusion Criteria:

- Controlled studies comparing therapies with herbal agents with no treatment, placebo or standard care in children and adolescents
- Randomised clinical trials
- Controlled clinical trials
- Pediatric population (0-18 years old)
- Comparing herbal component with at least one other group (no treatment, placebo or usual therapy) for the treatment of cough
- Systematic reviews

Exclusion Criteria:

- In vitro studies
- Animal studies
- Protocol only publications,
- Case reports, case series
- Studies without an appropriate comparator.

APPENDIX 2 - SEARCH STRATEGY (PUBMED)

Search 1 (honey)

#1	("Pediatrics"[Mesh terms] OR "Child"[Mesh terms] OR "Infant"[Mesh terms] OR "Adolescent"[Mesh terms] OR "Pediatric*"[Title/Abstract] OR "Child*"[Title/Abstract] OR "Infant*"[Title/Abstract] OR "Adolescent*"[Title/Abstract])
#2	Honey*
#3	("Cough/therapy"[Mesh]) OR ("Cough/prevention and control"[Mesh] OR Cough[Mesh Terms] OR cough[ti])
#4	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]
#5	#4 NOT (animals[mh] NOT humans[mh])

#6	#1 AND #2 AND #3 AND #5
----	-------------------------

Search 2 (*Plantago major*)

#1	("Pediatrics"[Mesh terms] OR "Child"[Mesh terms] OR "Infant"[Mesh terms] OR "Adolescent"[Mesh terms] OR "Pediatric*"[Title/Abstract] OR "Child*"[Title/Abstract] OR "Infant*"[Title/Abstract] OR "Adolescent*"[Title/Abstract])
#2	Plantago major[tiab]
#3	("Cough/therapy"[Mesh]) OR ("Cough/prevention and control"[Mesh] OR Cough[Mesh Terms] OR cough[ti])
#4	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]
#5	#4 NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #5 AND #6

Search 3 (*Althea*)

#1	("Pediatrics"[Mesh terms] OR "Child"[Mesh terms] OR "Infant"[Mesh terms] OR "Adolescent"[Mesh terms] OR "Pediatric*"[Title/Abstract] OR "Child*"[Title/Abstract] OR "Infant*"[Title/Abstract] OR "Adolescent*"[Title/Abstract])
#2	Althea[tiab]
#3	("Cough/therapy"[Mesh]) OR ("Cough/prevention and control"[Mesh] OR Cough[Mesh Terms] OR cough[ti])
#4	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]
#5	#4 NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #5 AND #6

Search 4 – Systematic reviews and meta-analysis

#1	("Pediatrics"[Mesh terms] OR "Child"[Mesh terms] OR "Infant"[Mesh terms] OR "Adolescent"[Mesh terms] OR "Pediatric*"[Title/Abstract] OR "Child*"[Title/Abstract] OR "Infant*"[Title/Abstract] OR "Adolescent*"[Title/Abstract])
#2	("Cough/therapy"[Mesh]) OR ("Cough/prevention and control"[Mesh] OR Cough[Mesh Terms] OR cough[ti])
#3	((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]

#6	#1 AND #2 AND #3
----	------------------

1

APPENDIX 3 - Identified MDs and the information (on composition, indications, use instructions, mechanism of action) extracted from their labels and information leaflets.

Device Type	Brand	Model	MD Class	Designation/ Commercial Name	Composition		Indication		Usage Mode		Mechanism of action	
					PACKAGE	LEAFLET	PACKAGE	LEAFLET	PACKAGE	LEAFLET	PACKAGE	LEAFLET
DM	Bisoln atural	Bisolnatura l 2 em 1	Ila	Xarope	≈	[COMPOSIÇÃO] Substâncias funcionais: Complexo Polifav M.A.: fração flavnóide derivada do tomilho e fração polissacarídea derivada da tanchagem; Mel. Contém ainda: açúcar de cana, água, sumo de limão, aromas naturais de laranja, limão e pêssego, goma xantana, goma-arábica. Sem glúten. 100% natural. Sem conservantes, aditivos corantes e outros excipientes sintéticos.	≈	Indicado para tosse seca e produtiva, em especial quando associada a infeções do trato respiratório superior. Adultos e crianças com + de 1 ano	≈	[MODO DE UTILIZAÇÃO] Crianças entre 1-6 anos: 5 ml 2x/dia; Crianças com mais de 6 anos: 10 ml 2x/dia; Adultos: 10 ml 2-3x/dia. Se necessário, tomar até 4x/dia. Os intervalos entre tomas podem ser encurtados. Se os sintomas persistem mais de alguns dias, procure conselho médico.	≈	Exerce uma ação mecânica sobre a mucosa irritada através de dois mecanismos: Promove a hidratação do muco, permitindo a sua remoção fisiológica; Cria uma película que protege a mucosa do contacto com agentes irritativos externos. O modo mecânico de ação do produto torna-o apropriado para a utilização tanto em adultos como em crianças com idades a partir de 1 ano. Atua graças graças ao COMPLEXO Polifav M.A.: uma fração polissacarídea derivada da tanchagem associada ao mel, pelas suas propriedades mucoadesivas, e uma fração flavonóide derivada do tomilho, pela sua ação antioxidante que contribui para a proteção das mucosas.
DM	Bisoln atural	Bisolnatura l 2 em 1 Sem Açúcar	Ila (DM Classe Ila)	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar	NOTA: Não encontrámos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo [COMPONENTES] Ingredientes ativos: Extrato de Tanchagem, extrato de Alteia, glicerina vegetal, extrato de Tomilho. contém ainda sorbitol, água, goma xantana, aroma natural, ácido cítrico, sorbato de potássio. Sem açúcar Sem glúten		NOTA: Não encontrámos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo [INDICAÇÃO] É um dispositivo médico que contém extratos naturais com eficácia demonstrada, que cria uma película protetora que acalma a tosse e protege de irritações. É eficaz na tosse com expectoração, devido à ação combinada da Tanchagem e do Tomilho, que aumentam a hidratação e fluidez do muco, ajudando na sua remoção fisiológica; Na tosse seca, devida à ação muco-adesiva da Alteia e do Glicerol que formam uma película na mucosa, protegendo-a de agentes irritantes; Na irritação da garganta, devido à ação de revestimento da Alteia, que acalma a garganta, Tanchagem que promove uma ação emoliente e calmante na mucosa irritada, Tomilho que tem propriedades antioxidantes. Está indicado para tosse seca e com expectoração, e também quando associada a garganta inflamada, em particular quando associada a infeção do trato respiratório superior.		NOTA: Não encontrámos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo [MODO DE UTILIZAÇÃO] Crianças entre os 2 e 6 anos de idade: 5ml 2x/dia. Crianças com mais de 6 anos de idade: 10ml 2x/dia. Adultos: 10ml 3x/dia.		NOTA: Não encontrámos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo NR (ver Indicações)	

DM	Aboca	Grintuss Pediatric com Poliresin	Ila	Grintuss Pediatric com Poliresin - Xarope	≈	[COMPOSIÇÃO] Substâncias funcionais: mel; complexo molecular de resinas, polissacarídeos e flavonoides de Grindélia, Tanchagem e Helicriso; titulado em polissacarídeos ≥ 20%. Contém também: açúcar de cana, água, óleos essenciais de: limão, laranja doce, murta; Aroma natural de limão; Goma arábica; Goma Xantana. 100% natural, biológico, sem glúten.	≈	[INDICAÇÕES] Indicado para o tratamento da tosse seca e produtiva em crianças a partir de 1 ano de idade. Pode ser tomada em caso de Doença Celíaca.	≈	[MODO DE USO] Crianças de 1 a 6 anos: 5 ml; Crianças com mais de 6 anos: 10 ml, 2-4x/dia, fazendo a última toma antes de ir dormir.	≈	Ação protetora e lenitiva das vias respiratórias superiores. Atua sobre a tosse seca combatendo a irritação da mucosa e sobre a tosse produtiva favorecendo a hidratação e eliminação do muco. [COMO ATUA] Protege a mucosa, acalma a irritação, hidrata e favorece a eliminação do muco. Efeito barreira: forma uma película protetora que adere à mucosa e protege-a do contacto com os agentes irritantes; Ação muco-reguladora: promove hidratação do muco e favorece a sua eliminação; Ação lubrificante: reduz a fricção a nível da faringe, que provoca a tosse. Modula a tosse sem a suprimir, respeitando assim o seu importante papel de defesa das vias respiratórias superiores
DM	Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	XAROPE PARA ADULTO	≈	[COMPOSIÇÃO] Substâncias funcionais: mel; complexo molecular de resinas, polissacarídeos e flavonoides de Grindélia, Tanchagem e Helicriso; titulado em polissacarídeos ≥ 20%. Contém também: açúcar de cana, água, óleos essenciais de: Eucalipto, Anis estrelado, Limão, Aroma natural de limão; Goma arábica; Goma Xantana. 100% natural, biológico, sem glúten.	≈	[INDICAÇÕES] Indicado para o tratamento da tosse seca e produtiva em adultos e jovens a partir de 12 anos de idade. Pode ser tomada em caso de Doença Celíaca.	≈	[MODO DE USO] recomenda-se toma de 10ml (2 colheres doseadoras) 2-4x/dia efetuando a última toma antes de dormir.	≈	Ação protetora e lenitiva das vias respiratórias superiores. Atua sobre a tosse seca combatendo a irritação da mucosa e sobre a tosse produtiva favorecendo a hidratação e eliminação do muco.[COMO ATUA] Protege a mucosa, acalma a irritação, hidrata e favorece a eliminação do muco. Efeito barreira: forma uma película protetora que adere à mucosa e protege-a do contacto com os agentes irritantes; Ação muco-reguladora: promove hidratação do muco e favorece a sua eliminação; Ação lubrificante: reduz a fricção a nível da faringe, que provoca a tosse. Modula a tosse sem a suprimir, respeitando assim o seu importante papel de defesa das vias respiratórias superiores.
DM	Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	Grintuss Adult com Poliresin - Comprimidos	≈	[COMPOSIÇÃO] Substâncias funcionais: mel; complexo molecular de resinas, polissacarídeos e flavonoides de Grindélia, Tanchagem e Helicriso; titulado em polissacarídeos ≥ 20%. Contém também: açúcar de cana; goma arábica; aroma natural de Hortelã-pimenta e Eucalipto; óleos essenciais de Hortelã-pimenta e Eucalipto 100% natural, biológico, sem glúten.	≈	[INDICAÇÕES] Indicado para o tratamento da tosse seca e produtiva em adultos e jovens a partir de 12 anos de idade.	≈	[MODO DE USO] recomenda-se a toma de 1 comprimido 2-4x/dia, deixando-o dissolver lentamente na boca.	≈	Ação protetora e lenitiva das vias respiratórias superiores. Atua sobre a tosse seca combatendo a irritação da mucosa e sobre a tosse produtiva favorecendo a hidratação e eliminação do muco.[COMO ATUA] Protege a mucosa, acalma a irritação, hidrata e favorece a eliminação do muco. Efeito barreira: forma uma película protetora que adere à mucosa e protege-a do contacto com os agentes irritantes; Ação muco-reguladora: promove hidratação do muco e favorece a sua eliminação; Ação lubrificante: reduz a fricção a nível da faringe, que provoca a tosse. Modula a tosse sem a suprimir, respeitando assim o seu importante papel de defesa das vias respiratórias superiores

DM	SUPRA CARE	Xarope	I	SUPRACARE Xarope para a tosse	<i>NOTA: Na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, no campo dedicado ao folheto informativo, encontra-se uma declaração de como este produto não necessita de folheto informativo. Apresenta-se a informação encontrada no rótulo. [COMPOSIÇÃO]: Musgo da Islândia, sulfato de zinco, aroma de hortelã-pimenta. [EXCIPIENTES]: conservante: sorbato de potássio; adoçante: sorbitol, frutose. Sem aditivos de cana-de-açúcar, álcool, glúten, lactose.</i>		<i>NOTA: Na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, no campo dedicado ao folheto informativo, encontra-se uma declaração de como este produto não necessita de folheto informativo. Apresenta-se a informação encontrada no rótulo. Para adultos e crianças a partir de 1 ano de idade. Alivia a tosse irritativa seca, dores de garganta e rouquidão</i>		<i>NOTA: Na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, no campo dedicado ao folheto informativo, encontra-se uma declaração de como este produto não necessita de folheto informativo. Apresenta-se a informação encontrada no rótulo. [POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO] Adultos: 10 ml 3-4x/dia; 8-16 anos: 5 ml 3-4x/dia; 1-8 anos: 5 ml 2x/dia. Para crianças recomenda-se a diluição do xarope com chá ou água quente. Manter na boca ou bochechar com SUPRACARE-XAROPE PARA A TOSSE pode estimular o alívio de irritação da garganta.</i>		<i>NOTA: Na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, no campo dedicado ao folheto informativo, encontra-se uma declaração de como este produto não necessita de folheto informativo. Apresenta-se a informação encontrada no rótulo. Alivia suavemente os sintomas típicos da constipação, como a tosse e a rouquidão. As substâncias ativas criam uma película de proteção sobre as mucosas irritadas na zona da boca, garganta e faringe. Desta forma, alivia o efeito irritativo sobre as mucosas e inibe a tosse irritativa.</i>	
DM	Bisolduo	Bisolduo pastilhas para chupar	Ila	Bisolduo	≈	[OUTRAS INFORMAÇÕES] Cada pastilha contém 5 mg de alúmen e 80 mg de musgo da Islândia. Cada pastilha contém: Formulação limão-eucalipto: 1065 mg sorbitol. Outros ingredientes: Formulação limão-eucalipto: sorbitol, sílica, sabor (limão, frescfort, eucalipto), talco, polietilenoglicol, goma xantana, curcumina, estearato de magnésio. Sem açúcar, glúten, lactose.	Acalma a tosse seca. Alivia a garganta irritada [USO PRETENDIDO] é um bálsamo calmante à base de componentes ativos naturais com dupla ação para a tosse seca e garganta irritada.	[O QUE É E PARA QUE É USADO] é usado para ajudar a quebrar o ciclo de desconforto na garganta e tosse seca, acalmando a mucosa oral e faríngea irritada. Desta forma ajuda a reduzir os sintomas de tosse seca, a acalmar o impulso para tossir e ajuda a tratar a garganta irritada.	≈	[COMO TOMAR] Adultos e crianças a partir dos 6 anos: até 8 pastilhas para chupar, por dia, dependendo dos seus requisitos individuais. Destina-se a uso a curto prazo e não deve ser tomado por mais de 30 dias sem consultar um médico.	≈	[O QUE É E PARA QUE É USADO] Actua como um bálsamo calmante de origem natural que ajuda a acalmar o impulso para tossir e suaviza a garganta irritada. Ajuda a acalmar a mucosa oral e faríngea irritada e inflamada e alivia a dor de garganta. Ajuda a reduzir os sintomas de tosse seca e acalma o impulso para tossir. Pode também ajudar a quebrar o ciclo de garganta irritada e de tosse seca.
DM	PHARY SOL Tos pediátrico	PHARYSOL Tos Pediátrico: bottle 175ml	Ila	Xarope pediátrico para a tosse	≈	[INGREDIENTES]: complexo Pedimucil (extrato de musgo da Islândia 0,5%, arabino-galactano 1,1%), xarope de frutose, mel, concentrado de sumo de maçã, extrato de tanchagem (0,3%), extrato de alteia (0,7%), aroma de laranja, goma de caraia, óleo essencial de laranja doce e caramelo. Sem glúten. Sem lactose.	≈	[IDENTIFICAÇÃO, COMPOSIÇÃO E FINALIDADE]: Ajuda a acalmar a tosse, aliviar a sensação de ardor e expectorar o excesso de secreções graças ao seu complexo exclusivo de polissacarídeos presentes nos extratos de plantas e no complexo Pedimucil. Acalma a tosse seca e produtiva e também é um coadjuvante útil para a proteção das vias respiratórias, uma vez que forma uma barreira mucoadesiva capaz de restringir o contacto com agentes irritantes e patogénicos.	≈	[POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO]: crianças 3-6anos: meio copo doseador (5ml), no máximo 2x/dia. Mais de 6 anos: 5ml 2-4x/dia.	NR	[MECANISMO DE AÇÃO] Foi formulado com extratos de plantas para proteger a mucosa, aliviar a tosse e ajudar a expectoração. Os polissacarídeos contidos nos extratos de plantas e no complexo de Pedimucil formam um gel mucoadesivo que exerce uma ação protetora e uma barreira capaz de restringir o contacto com os agentes externos e irritantes. Graças à sua afinidade com a água, os polissacarídeos promovem a hidratação das membranas mucosas e reduzem o muco. Além disso, os extratos calmantes aliviam a tosse seca e produtiva. O produto contém mel, o que lhe proporciona um sabor agradável

DM	Pharysol	Tosse	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a tosse	=	[INGREDIENTES]: Complexo Calma-tuss (extrato seco de Plantago Maior (0,5%), extrato hidroglicérico de Malva (0,5%), extrato seco de Viola tricolor (0,5%), Extrato de Alcaçuz (0,25%), mel), água, frutose, sorbitol, óleo essencial de menta, sorbato de potássio, goma de karaya, glicerol, ácido cítrico. Sem Glúten. Sem lactose.	=	[IDENTIFICAÇÃO, COMPOSIÇÃO E FINALIDADE]: Graças ao complexo exclusivo de polissacarídeos presente nos extratos naturais , acalma e alivia a tosse seca e produtiva e fluidifica e ajuda a eliminar as secreções. Também é um adjuvante para proteção das vias respiratórias, uma vez que forma uma barreira mucoadesiva capaz de restringir o contacto com irritantes e agentes patogénicos.	=	[DOSAGEM E MODO DE TOMA]: Adultos: 1 colher de sopa (15 ml), 2-4x/dia. Crianças: 1 colher de sobremesa (10 ml) máximo 2x/dia. Não usar em crianças menores de 6 anos.	=	[MECANISMO DE AÇÃO] Foi formulado comum complexo exclusivo de polissacarídeos e extratos de plantas (Complexo Calma-Tuss) que acalmam e aliviam a tosse seca e produtiva. Em particular, possui dupla ação: - acalma e alivia a tosse seca e produtiva devido aos extratos naturais e aos polissacarídeos presentes na sua composição; -fluidifica a ajuda a eliminar o muco devido à ação pro-expectorante dos polissacarídeos de origem natural que, em associação com a água, favorecem a hidratação da mucosa. Devida às propriedades muco-adesivas do complexo Calma-Tuss, cria uma barreira protetora que previne a adesão de microorganismos patogénicos às membranas mucosas das vias respiratórias e protege de estímulos ambientais nocivos. O Complexo Calma-Tuss é o componente principal do xarope e é formulado com ingredientes de origem 100% natural.
DM	Erbavita	Mucovit fluxus xarope adulto	I	Mucovit fluxus adulto	=	[CONTÉM] Extrato glicólico da parte aérea com flor de Grindélia; extrato seco de: raiz de Alteia, cones de Abeto-branco; folha de Tanchagem; folha de eucalipto, casca de pinheiro-silvestre e folha de tomilho; Mel de acácia, sumo de groselheira-vermelha. Vitamina C, aroma, carboximetilcelulose, frutose, sorbato de potássio.	=	[INDICAÇÕES] Indicado para acalmar a tosse. Devido à presença de extratos de Grindélia, Alteia, Abeto-branco e Tanchagem, cria uma abreira protetora que limita o contacto do trato respiratório a agentes externos de ação irritativa. O xarope tem ainda mel de acácia o que confere uma ação emoliente que permite reidratar a mucosa favorecendo a expulsão do muco existente. Agradavelmente aromatizado com extratos balsâmicos de Eucalipto, Pinheiro-silvestre e Tomilho, tem ação refrescante.	=	[MODO DE USO] 7,5 ml 2-3x/dia fora das refeições.	=	[INDICAÇÕES] Indicado para acalmar a tosse. Devido à presença de extratos de Grindélia, Alteia, Abeto-branco e Tanchagem, cria uma abreira protetora que limita o contacto do trato respiratório a agentes externos de ação irritativa. O xarope tem ainda mel de acácia o que confere uma ação emoliente que permite reidratar a mucosa favorecendo a expulsão do muco existente. Agradavelmente aromatizado com extratos balsâmicos de Eucalipto, Pinheiro-silvestre e Tomilho, tem ação refrescante.
DM	PURESENTIEL	TOSSE	I	Puressentiel RESPIRATÓRIO	NOTA: Não encontramos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo [COMPOSIÇÃO] Plantas: extrato fluido de própolis, extrato de bagas de acerola (Malpighia glabra), extrato de raiz de malvaísc (Althea officinalis), extrato de rebentos de pinheiro (Pinus sylvestris), extrato de raiz de equinácea(Echinacea purpurea) e extrato de botões florais de barbasco (Verbascum thapsus). Óleos essenciais OEGBD (óleo essencial botânica e bioquimicamente definido): eucalipto (Eucalyptus radiata), limão (Citrus limonum), alecrim (Rosmarinus officinalis) e hortilã-pimenta (Mentha piperita). Glicerina vegetal, frutose,água, mel, concentrado de sumo de figo, concentrado de sumo de limão.		NOTA: Não encontramos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo O xarope para a tosse Puressentiel de origem 100% natural é recomendado para aliviar a tosse.		NOTA: Não encontramos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo [CONSELHOS DE UTILIZAÇÃO] Crianças (7 anos e +): 1 colher doseadora rasa de 5 ml, 3x/dia (ou seja, 15 ml) no máximo, durante 5 dias. Adulto: 2 colheres doseadoras rasas de 5 ml, 3x/dia (ou seja, 30 ml) no máximo, durante 5 dias		NOTA: Não encontramos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo [PROPRIEDADES] Atua através de ação mecânica para acalmar a tosse provocada por uma infeção das vias respiratórias. Deste modo: - liberta as vias respiratórias graças à hidratação do muco; - diminui a irritação e protege a mucosa por mais tempo; - reduz a frequência da tosse; - proporciona um le ve efeito fresco que ajuda a atenuar a dor causada pela irritação	
DM	Arkopharma	Arkotux	I	Arkotux Xarope 125 ml	=	[COMPOSIÇÃO] extrato seco de raiz de alteia; hialuronato de sódio, goma xantana. Excipientes: xarope de frutose, água, maltodextrina, frutose, mel, aroma de mel, ácido cítrico, sorbato de potássio, benzoato de sódio. Excipientes a destacar com efeito notório: frutose, sorbato de potássio, sais de sódio. Este dispositivo médico contém 6,7g de glúcidos por cada colher de sopa de 10 ml e 3,3g de glúcidos por cada colher	=	ARKOTUX Xarope é um dispositivo médico formulado especialmente para aliviar com eficácia a tosse seca, irritativa ou alérgica.	=	[CONSELHOS DE UTILIZAÇÃO] via oral. É aconselhável beber um copo de água antes de tomar o xarope, de modo a potenciar o efeito barreira e protetor. Adultos e adolescentes com mais de 12 anos: 1 colher de sopa, 2x/dia, distanciada das refeições e 1 colher de sopa ao deitar. Crianças dos 6 aos 12 anos: 1 colher de chá, 2x/dia, distanciada das refeições e 1 colher de chá ao deitar. uma colher de sopa corresponde à toma de 10 ml de xarope e uma colher de chá corresponde à toma de 5 ml de xarope.	=	[PROPRIEDADES] a sua inovadora associação de ativos muco-adesivos, forma um filme protetor, que adere à mucosa da garganta proporcionando um alívio imediato e duradouro. O extrato de alteia, rico em ativos naturais (mucilagens, polissacarídeos...), o hialuronato de sódio e a goma xantana criam um filme de hidrogel, que atua como uma "barreira", permitindo diminuir as irritações e as inflamações provocadas pela tosse. Permite reduzir a intensidade e frequência da tosse desde a primeira toma (teste de utilização do xarope ARKOTUX realizado em abril de 2013)

						de chá de 5ml. Este dispositivo médico contém pequenas quantidades de álcool, inferiores a 0,031 g por cada colher de sopa de 10 ml.						
DM	Herbisland	Herbisland	I	Herbisland xarope	≈	[O QUE CONTÉM] 1 ml de xarope contém 6 mg de extrato de musgo da Islândia macio (cetraria islandica (L.) Acharius s.l., tallus), que é equivalente a 96-108 mg de musgo da Islândia. Solvente de extração água purificada. Excipientes/Outros ingredientes são o sorbitol líquido (não cristalizável) (E420), goma xantana, bezoato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, aroma de limão (etanol). 1 ml de xarope contém 760 mg de sorbitol (E4209 e 0,6 mg de etanol (um componente do aroma de limão))	≈	[PARA QUE É UTILIZADO] contém um extrato de Musgo da Islândia. É um produto tradicional à base de plantas, que é recomendado para: tosse seca, irritativa; rouquidão; dor de garganta. O extrato de Musgo da Islândia contém quantidades elevadas de mucilagens solúveis em água, que se presume para revestir, proteger, humedecer e acalmar as membranas das mucosas da boca e da garganta	≈	[COMO UTILIZAR] a dose habitual para adultos e adolescentes com mais de 16 anos de idade é de 15 ml (3 colher-medida) de xarope 4x/dia. A dose habitual para crianças dos 10 aos 16 anos de idade é 10ml (2 colher-medida) de xarope 4x/dia. A dose habitual para crianças a partir dos 4 aos 10 anos de idade é 5ml (1 colher-medida) de xarope 4x/dia. A dose habitual para crianças a partir de 1 ano até 4 anos de idade é de 2,5 ml (1/2 colher-medida) de xarope 4x/dia. Não utilizar mais de 4x/dia. [MODO DE ADMINISTRAÇÃO] É destinado para ingestão oral. Não comer ou beber imediatamente após tomar Herbisland xarope porque o produto pode ser retirado da mucosa oral e faríngea muito cedo. É recomendável beber bastante chá ou outras bebidas quentes enquanto toma o xarope Herbisland, mas não imediatamente após tomar o xarope. [DURAÇÃO DO TRATAMENTO] Este produto pode ser usado continuamente durante um longo período de tempo (7-14 dias). É aconselhável continuar a usar o xarope alguns dias após o desaparecimento dos sintomas. Se os sintomas não melhorarem após 7 dias, consulte o seu médico.	≈	[PARA QUE É UTILIZADO] O extrato de Musgo da Islândia contém quantidades elevadas de mucilagens solúveis em água, que se presume para revestir, proteger, humedecer e acalmar as membranas das mucosas da boca e da garganta. [OUTRAS INFORMAÇÕES SOBRE HERBISLAND - COMPONENTES] os principais componentes do extrato são mucilagens com polissacarídeos, que se destinam a cobrir a mucosa do trato respiratório superior e formar uma camada protectora, e assim supostamente suprimir o reflexo da tosse causada por estímulos externos, aliviando a tosse seca irritativa. Presume-se também que as mucilagens se liguem à água da superfície da mucosa.

DM	Bisolmelia	Bisolmelia Tosse Seca xarope	Ila	Bisolmelia Tosse Seca (descontinuado)	[COMPOSIÇÃO] extrato seco de raiz de alteia (7-9:1) e mel. [OUTROS COMPONENTES] glicerol, maltodextrina [INFORMAÇÃO ADICIONAL] sem lúten, sem lactose, sem conservantes, sem aromas artificiais, sem álcool.	≈ solvente de extração: água	≈	É um bálsamo de origem natural para aliviar e acalmar a tosse seca. Ajuda a aliviar os sintomas da tosse seca e acalmar o reflexo da tosse. Pode também ajudar a quebrar o ciclo da tosse seca, causada pela sensação de irritação e comichão na garganta. [O QUE É BISOLMELIA TOSSE SECA E PARA QUE É UTILIZADO] É utilizado para aliviar a tosse seca e persistente	≈	[COMO TOMAR] Adultos e adolescentes podem tomar 5 ml até 6x/dia. Crianças entre 6-12 anos podem tomar 5 ml até 3x/dia. Crianças entre 2-6 anos podem tomar 2,5ml até 3x/dia. Destina-se a utilização de curta duração e não deve ser utilizado por mais de uma semana sem consultar um médico. Se os sintomas persistirem durante mais de uma semana ou se agravarem, e em caso de febre, deve ser consultado um médico.	NR	[O QUE É BISOLMELIA TOSSE SECA E PARA QUE É UTILIZADO] Atua como um emoliente, emoliente e bálsamo calmante de origem natural, formando uma camada protetora sobre os receptores sensitivos da garganta, ajudando a acalmar o reflexo da tosse e a aliviar a irritação na garganta
DM	Perrig o Portug al	Bronchodual	Ila	Xarope para a tosse	≈	[QUAL A COMPOSIÇÃO DE BRONCHODUAL INFANTIL] 15 ml de Bronchodual Infantil contém: 143 mg de extrato de raiz de alteia, 750 mg de mel. Outros ingredientes: Xilitol, goma xantana, glicerina, ácido cítrico, aroma de morango, metil-4-hidroxibenzoato, propil-4-hidroxibenzoato, água purificada. Não contém corantes artificiais, lactose, glúten, álcool, nem organismos geneticamente modificados.	≈	[O QUE É BRONCHODUAL INFANTIL E PARA QUE É UTILIZADO?]: Alívio rápido de qualquer tipo de tosse, seja seca ou com expectoração, associada à constipação. É bem tolerado, adequado para crianças. Adequado para tomar durante o dia e noite, uma vez que o seu efeito calmante ajuda a proporcionar um sono tranquilo e reparador.	≈	[COMO TOMAR] Crianças entre 6-11 anos de idade: 15 ml até 4x/dia; 4-5 anos de idade: 7,5 ml até 4x/dia; 2-3 anos de idade: 5 ml até 4x/dia; com 1 ano de idade ou mais: 5 ml até 3x/dia. Pode ser tomado durante o dia e à noite. Para melhores resultados terapêuticos é recomendado tomar Bronchodual Infantil com a frequência recomendada.	NR	[O QUE É BRONCHODUAL INFANTIL E PARA QUE É UTILIZADO?]: Extrato de raiz de alteia e o mel atuam como um bálsamo, cobrindo e acalmando a mucosa faríngea inflamada. A mucilagem forma um revestimento de proteção física contra partículas estranhas, aliviando a tosse seca e irritativa e permitindo a recuperação da mucosa. Ajuda a proteger a mucosa oral e faríngea em caso de secura. A mucilagem irá proteger as membranas mucosas e aliviar sintomas tais como tosse, comichão na garganta e desconforto. Alivia o reflexo da tosse em diferentes fases de tosse seca e produtiva ao revestir os receptores da tosse com uma camada protetora.
DM	Perrig o Portug al	Bronchodual ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a Tosse	≈	[QUAL A COMPOSIÇÃO?] 15 ml de Bronchodual Alívio Rápido contém: 250 mg de extrato de raiz de alteia, 750 mg de mel. Outros ingredientes: Xilitol, goma xantana, glicerina, ácido cítrico, aroma de laranja, metil-4-hidroxibenzoato, propil-4-hidroxibenzoato, água purificada. [O QUE É E PARA QUE É UTILIZADO?]: não contém álcool. Não contém lactose, glúten, corantes artificiais e organismos geneticamente modificados	≈	[O QUE É E PARA QUE É UTILIZADO?]: Alívio rápido de qualquer tipo de tosse, seja seca ou com expectoração, associada à constipação. É bem tolerado, adequado para crianças. Adequado para tomar durante o dia e noite, uma vez que o seu efeito calmante ajuda a proporcionar um sono tranquilo e reparador. No caso de cordas vocais inflamadas, cobre-as com um revestimento protetor e proporciona alívio duradouro de sintomas como tosse, comichão de garganta e desconforto.	≈	[COMO TOMAR] Adultos e crianças a partir dos 12 anos de idade: 15 ml até 4x/dia. Em crianças com menos de 12 anos de idade, a utilização não é recomendada. [O QUE É E PARA QUE É UTILIZADO?] não é só adequado para tomar durante o dia, mas também para tomar à noite, uma vez que, devido ao seu efeito calmante da garganta ajuda a proporcionar um sono tranquilo e reparador.	NR	[O QUE É E PARA QUE É UTILIZADO?]: Extrato de raiz de alteia e o mel atuam como um bálsamo, cobrindo e acalmando a mucosa faríngea inflamada. A mucilagem forma um revestimento de proteção física contra partículas estranhas, aliviando a tosse seca e irritativa e permitindo a recuperação da mucosa. No caso de cordas vocais inflamadas, cobre-as com um revestimento protetor e proporciona alívio duradouro de sintomas como tosse, comichão de garganta e desconforto. Alivia o reflexo da tosse em diferentes fases de tosse seca e produtiva ao revestir os receptores da tosse com uma camada protetora.

DM	Otosan	Fortuss	I	Fortuss	≈	[INGREDIENTES FUNCIONAIS]: mel de manuka (produzido na Nova Zelândia pelas abelhas que polinizam as flores de manuka, este precioso mel é conhecido pelas propriedades benéficas que incluem uma ação suavizante específica das vias aéreas superiores), mel de flores silvestres biológico (contribui para a ação emoliente do produto), extratos de Tanchagen (ação suavizante), Helichrysum (forma camada protetora e tem ação fluidificante) e Grindelia (ação balsâmica). Óleo essencial de limão (ação protetora da mucosa), óleo essencial de laranja (propriedades calmantes), óleo essencial de murta (dá ao produto uma nota balsâmica). Não contém álcool nem corantes artificiais.	≈	[INDICAÇÕES] indicado como adjuvante em casos de tosse seca e tosse produtiva e irritação da mucosa orofaríngea. A sua delicada fórmula é composta por mel de manuka, mel de flores silvestres biológico e complexos moleculares de plantas que conferem um sabor agradável, adequado para adultos e crianças. Fortuss é adequado para pessoas com doença celíaca (isento de glúten)	≈	[MODO DE UTILIZAR] Crianças 1-6 anos de idade: 1,5 ml 2-4x/dia. 7-12 anos: 10 ml 2-4x/dia. Crianças >12 anos e adultos: 15 ml 2-4x/dia. Tomar a última dose antes de deitar.	≈	[MECANISMO DE AÇÃO] Fortuss funciona através de uma ação mecânica na mucosa irritada. A sinergia dos seus componentes cria uma camada protetora que adere à mucosa, assegurando hidratação e combatendo a irritação. O complexo de resinas, polissacarídeos e flavonoides dos extratos de plantas Tanchagem, Grindelia e Helichrysum, combinados com as propriedades do mel de manuka e o mel de flores silvestres biológico favorece: hidratação do muco e sua expulsão natural; ação protetora e suavizante na faringe, acalmando indiretamente os sintomas da tosse, tanto durante o dia como à noite.
DM	Arkotos	NA	I	Arkotos Xarope 140ml	RDL	100% de origem natural, sem conservantes nem corantes. [COMPOSIÇÃO] Glicerol proveniente de óleos vegetais, mel, Arabinogalactanos de Larício (Larix sp.), extrato de folha de tomilho (Thymus vulgaris L.), oligofrutose, xarope de agave, água, sumo concentrado de limão, goma xantana, aroma natural a frutos vermelhos. índice glicéico: 31. Cada dose de 10 ml contém aproximadamente 3g de açúcares.	RDL	Indicado no alívio da tosse seca e produtiva.	RDL	[CONSELHOS DE UTILIZAÇÃO] Via oral. Crianças dos 2-5 anos: 5 ml 1x/dia; 6-12 anos: 5 ml 2x/dia; adultos e adolescentes maiores de 12 anos: 10 ml 2x/dia. Aconselha-se a tomar entre as refeições. Se necessário, pode aumentar o número de tomas, respeitando sempre um intervalo mínimo de 4h entre cada toma.	RDL	[PROPRIEDADES]: Mecanismo físico a 3 níveis: Alivia a tosse graças a uma barreira protetora contra os agentes irritantes exteriores; facilita a expectoração fisiológica graças à hidratação do muco das vias respiratórias superiores; diminui a irritação da garganta graças às propriedades filmogénicas. O extrato de tomilho é reconhecido pelas suas propriedades antioxidantes e protetoras da membrana mucosa. Pode ser utilizado a partir do segundo trimestre de gravidez e no período de amamentação.

DM	Arkotos	Não aplicável	I (DM Classe I)	Arkotos Tosse Seca 24 comprimidos	≈	[COMPOSIÇÃO] Extrato seco de raiz de malvaísc (maltodextrina), hialuronato de sódio. Excipientes: isomalte, aroma natural de limão, mono e diglicéridos de ácidos gordos, ácido cítrico, estearato de magnésio.	≈	Tosse seca por irritação ou alergias, dor de garganta.	[INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO] Ver folheto incluso	[INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO] Apenas para adultos e crianças com idade superior a 6 anos. Via Bucal. Deixar que se dissolva na boca sem mastigar. Tomar fora das refeições. Crianças dos 6 aos 12 anos: 3 comprimidos (cp)/dia, espaçar tomas em, pelo menos 4h; Adultos e adolescentes com idade superior a 12 anos: 3-6 cp/dia espaçar tomas em, pelo menos, 2h.	NR	[PROPRIEDADES]: Associação de muco-adésivos forma uma película protetora que adere à mucosa da garganta, proporcionando alívio da dor de garganta; Rico em ativos naturais (mucilagens, polissacarídeos...) e hialuronato de sódio; Os ativos criam uma película de hidrogel com "efeito barreira" que protege a mucosa, permitindo diminuir as irritações e inflamações da garganta, e aliviar a tosse seca produzida por irritação ou alergias.
DM	Aquilea	Tosse Forte	Ila	Xarope para a tosse	≈	[INGREDIENTES] Extrato de Líquen de Islândia, Glicerol Vegetal, Extrato de Plantago, Extrato de Alteia, Extrato de Hera, Mel, Sorbitol, Água, Goma Xantana, Aromas Naturais, Ácido Cítrico, Sorbato de Potássio. Sem glúten, sem lactose.	≈	[INDICAÇÕES] Atua nas mucosas irritadas e é muito eficaz em caso de: tosse seca, como tosse irritativa ou alérgica, graças à presença do glicerol e dos polissacarídeos de líquen da Islândia e da alteia, com ação emoliente e calmante comprovada, capaz de criar uma barreira protetora que restabelece as condições normais de humidade da mucosa bucofaringea, protegendo-a dos agentes irritantes; Tosse Produtiva, graças à ação combinada da planta Plantago e da Hera que aumentam a hidratação e fluidez do muco, favorecendo a expectoração fisiológica. Em caso de tosse seca ou produtiva associada à dor de garganta, atua acalmando a irritação, protegendo as mucosas e favorecendo a eliminação do muco. Para adultos e crianças com mais de 2 anos.	≈	[POSOLOGIA E MODO DE USAR] Crianças de 2-5 anos: 2,5 ml 2-3x/dia; 6-12 anos: 5 ml 2-3x/dia. Adolescentes e adultos 10 ml 2-3x/dia	≈	[INDICAÇÕES] Graças à presença de extratos naturais com eficácia comprovada, cria uma película protetora que acalma a tosse e protege das irritações, melhorando a funcionalidade das vias respiratórias superiores. Atua nas mucosas irritadas e é muito eficaz em casos de: Tosse Seca, como tosse irritativa ou alérgica, graças à presença do glicerol e dos polissacarídeos de líquen da Islândia e da alteia, com ação emoliente e calmante comprovada, capaz de criar uma barreira protetora que restabelece as condições normais de humidade da mucosa bucofaringea, protegendo-a dos agentes irritantes; Tosse Produtiva, graças à ação combinada da planta Plantago e da Hera que aumentam a hidratação e fluidez do muco, favorecendo a expectoração fisiológica. Em caso de tosse seca ou produtiva associada à dor de garganta, atua acalmando a irritação, protegendo as mucosas e favorecendo a eliminação do muco.
Sistema ou Conjunto	Drill Calm Baby	Drill Calm Baby	-	Xarope 200ml com pipeta graduada	≈	[COMPOSIÇÃO] Glicerol, maltitol líquido (E965), hidroxietilcelulose, benzoato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado. Citrato de sódio, aroma de morango, água purificada	≈	[O QUE É?] é um xarope sem açúcar, sem corantes e sem parabenos, com sabor a morango. Suaviza a irritação associada à tosse seca revestindo e humedecendo a garganta. Foi especialmente concebido para ser administrado aos bebés a partir dos 6 meses e crianças até aos 6 anos de idade	≈	[COMO UTILIZAR] utilizar a pipeta fornecida dentro da embalagem. Introduzir a pipeta no frasco e puxar o êmbolo branco até à marca de medição preta, de forma a retirar uma dose de 5 ml. Colocar a extremidade da pipeta na boca do bebé/criança, posicionando-a de forma a evitar a entrada do xarope pela via incorreta. De seguida, empurrar o pistão da pipeta lenta e suavemente para que o bebé/criança possa engolir o xarope. Repetir se necessário de forma a respeitar as doses indicadas: idade dos 6-12 meses: 1 dose de 5ml por toma; 1-6 anos: 2 doses de 5ml por toma. 3-4x/24h, se necessário. Se sintomas	NR	[COMO ATUA]: pela sua composição, forma um filme protetor e humedece a garganta, permitindo deste modo acalmar a irritação associada à tosse seca, incluindo a tosse provocada por agressões exteriores, tais como: presença de fumo de cigarro, a poluição, a poeira, o ar seco...

										persistirem mais do que 3 dias, consulte o seu médico. Se se esqueceu de dar uma dose no momento devido, não dê uma dose a dobrar do produto. Respeite a dose definida para cada toma, em função da idade do bebé/criança.		
Sistema ou Conjunto	Petit Drill	N/A	-	Xarope	=	[COMPOSIÇÃO] Glicerol, maltitol líquido (E965), hidroxietilcelulose, benzoato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado. Citrato de sódio, aroma de morango, água purificada	=	[O QUE É?] é um xarope sem açúcar, sem corantes e sem parabenos, com sabor a morango. Suaviza a irritação associada à tosse seca revestindo e humedecendo a garganta. Foi especialmente concebido para ser administrado aos bebés a partir dos 6 meses e crianças até aos 6 anos de idade	=	[COMO UTILIZAR] utilizar a pipeta fornecida dentro da embalagem. Introduzir a pipeta no frasco e puxar o êmbolo branco até à marca de medição preta, de forma a retirar uma dose de 5 ml. Colocar a extremidade da pipeta na boca do bebé/criança, posicionando-a de forma a evitar a entrada do xarope pela via incorreta. De seguida, empurrar o pistão da pipeta lenta e suavemente para que o bebé/criança possa engolir o xarope. Repetir se necessário de forma a respeitar as doses indicadas: idade dos 6-12 meses: 1 dose de 5ml por toma; 1-6 anos: 2 doses de 5ml por toma. 3-4x/24h, se necessário. Se sintomas persistirem mais do que 3 dias, consulte o seu médico. Se se esqueceu de dar uma dose no momento devido, não dê uma dose a dobrar do produto. Respeite a dose definida para cada toma, em função da idade do bebé/criança.	NR	[COMO ATUA]: pela sua composição, forma um filme protetor e humedece a garganta, permitindo deste modo acalmar a irritação associada à tosse seca, incluindo a tosse provocada por agressões exteriores, tais como: presença de fumo de cigarro, a poluição, a poeira, o ar seco...
Sistema ou Conjunto	Drill Calm Junior	---	-	Xarope 200ml com copo doseador	=	[COMPOSIÇÃO] Glicerol, maltitol líquido (E965), hidroxietilcelulose, benzoato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado. Citrato de sódio, aroma de morango, água purificada	=	[O QUE É?] é um xarope para o tratamento da garganta irritada associada à tosse seca. é especialmente concebido para ser administrado a crianças a partir dos 6 anos de idade. É um xarope sem açúcar, sem corantes e sem parabenos, com sabor a morango.	=	[COMO UTILIZAR] Utilizar o copo doseador fornecido na embalagem para medir uma dose de 10 ml. Crianças a partir dos 6 anos de idade: 1 dose de 10ml por toma. 3-4x/24h, se necessário. Se os sintomas persistirem mais do que 5 dias, consulte o seu médico. Se se esqueceu de dar uma dose no momento devido, não dê uma dose a dobrar. Respeite a dose definida para cada toma.	NR	[COMO ATUA]: devido à sua composição, forma um filme protetor e humedece a garganta, permitindo deste modo acalmar a irritação associada à tosse seca, incluindo a tosse provocada por agressões exteriores, tais como a presença de fumo do cigarro, a poluição, a poeira, o ar seco, etc

DM	TUSSOLVEN	TUSSOLVEN INFANTIL	Ila	TUSSOLVEN INFANTIL	≈	[COMPOSIÇÃO] Altea, Drosera, Hedera, Baba de Caracol, Mel, Xarope de Glicose, Ácido Cítrico, Aroma a Frutos do Bosque, Sorbato de Potássio e Benzoato de Sódio.	≈	[INDICAÇÕES] Tussolven Infantil solução oral é indicado para o tratamento dos dois tipos de tosse: seca e produtiva, em crianças com idade superior a 3 anos.	≈	[MODO DE UTILIZAÇÃO] É recomendada a toma de 5 ml, 2x/dia, em crianças de 3 a 6 anos e 10 ml, 2-4x/dia, em crianças com idade superior a 6 anos, sendo a última toma antes de deitar.	≈	Contém Altea, Drosera, Hedera e Baba de Caracol. Estes constituintes criam um filme protetor que atua como "efeito barreira", acalmando a tosse protegendo as vias aéreas superiores; este filme é especialmente formulado para aderir à mucosa, limitando o seu contacto com agentes irritantes externos. Promove também a hidratação da mucosa e do muco, favorecendo a expulsão do excesso de muco. Tussolven Infantil protege as membranas das mucosas, alivia a irritação, hidrata e promove a expulsão de muco, como resultado dos seguintes mecanismos de ação: efeito barreira, ação muco-reguladora e ação lubrificante.
DM	TUSSOLVEN	TUSSOLVEN ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	TUSSOLVEN ADULTO	≈	[COMPOSIÇÃO] Altea, Drosera, Hedera, Baba de Caracol, Mel, Xarope de Glicose, Ácido Cítrico, Eucalipto (óleo essencial), Hortelã-pimenta (óleo-essencial), Sorbato de Potássio e Benzoato de Sódio.	≈	[INDICAÇÕES] Tussolven solução oral é indicado para o tratamento dos dois tipos de tosse: seca e produtiva, em adultos e crianças com idade superior a 12 anos.	≈	[MODO DE UTILIZAÇÃO] É recomendada a toma de 15 ml, 2-4x/dia, sendo a última toma antes de deitar.	≈	Contém Altea, Drosera, Hedera e Baba de Caracol. Estes constituintes criam um filme protetor que atua como "efeito barreira", acalmando a tosse protegendo as vias aéreas superiores; este filme é especialmente formulado para aderir à mucosa, limitando o seu contacto com agentes irritantes externos. Promove também a hidratação da mucosa e do muco, favorecendo a expulsão do excesso de muco. Tussolven protege as membranas das mucosas, alivia a irritação, hidrata e promove a expulsão de muco, como resultado dos seguintes mecanismos de ação: efeito barreira, ação muco-reguladora e ação lubrificante.
DM	Panatosse	xarope	Ila	Panatosse Natura	≈	[COMPOSIÇÃO] substâncias funcionais: Complexo Plifractin M.A.: fração polissacarídica de Plantago, altea e fração polifenólica de Agrimónia; tituladas em polissacáridos (peso molecular > 20.000 Dalton) ≥ 15% ; Mel. Também contém: açúcar de cana, água, sumo de amora, sumo de limão, óleos essenciais de limão, laranja doce e mirtilo, goma xantana, goma arábica. 100% natural e biodegradável, produzido sem recorrer a processos sintéticos ou hemissintéticos ou substâncias geneticamente modificadas. Sem glúten	≈	[INDICAÇÕES] para o tratamento da tosse seca e com expectoração em adultos e crianças com mais de 1 ano de idade.	≈	[INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO] Crianças com idade entre 1 e 6 anos: 1 colher-medida (5 ml) a ser tomadas 2x ao longo do dia; crianças com mais de 6 anos: 2 colheres-medidas (10 ml) a serem tomadas 2x ao longo do dia; Adultos: 2 colheres-medidas (10 ml) 2 ou 3x ao longo do dia. Se necessário, o produto pode ser tomado nas doses indicadas até 4x/dia, mesmo em curtos intervalos.	≈	PanaTosse Natura é um dispositivo médico que suaviza a tosse seca e com expectoração protegendo ao mesmo tempo a mucosa das vias aéreas superiores. O produto neutraliza a irritação através da criação de uma camada protetora que limita o contacto da mucosa com agentes externos e promove a hidratação do muco, permitindo assim a sua eliminação. Tem também uma ação antioxidante que neutraliza a irritação provocada pelos radicais livres. Contém Plifractin M.A., um complexo à base de plantas, que consiste numa fração polissacarídica de Plantago e Altea e uma fração polifenólica de Agrimónia, que, em sinergia com o Mel, contribuem para a ação do produto na tosse, sem alterar os mecanismos de defesa naturais do organismo.

≈ - Information present in the label is similar to the one presented in the information leaflet; Bolt identifies information presented only in the information leaflet/label.

The information on this table was copied from the Portuguese packages and leaflets and it is displayed in the original language

NR, No reference; RDL, Hard to read label..

APPENDIX 4 - Identified MDs and the information (on precautions, adverse effects, medical interactions, efficacy and safety) extracted from their labels and information leaflets.

Device Type	Brand	Model	MD Class	Designation/ Comercial Name	Warnings/Precautions		Adverse Effects		Drug interactions		Efficacy and safety	
					PACKAGE	LEAFLET	PACKAGE	LEAFLET	PACKAGE	LEAFLET	PACKAGE	LEAFLET
DM	Bisoln atural	Bisolnatu ral 2 em 1	Ila	Xarope	≈	[ADVERTÊNCIAS] Não utilizar em caso de hipersensibilidade ou alergia individual a um ou mais componentes. Cada colher-medida (5 ml) contém aproximadamente 4,1 g de açúcar.	NR	[EFEITOS SECUNDÁRIOS] É geralmente bem tolerado. Não foram comunicados efeitos secundários causados pelo produto.	NR	NR	NR	NR
DM	Bisoln atural	Bisolnatu ral 2 em 1 Sem Açúcar	Ila (DM Classe Ila)	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar	NOTA: Não encontramos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo. [ADVERTÊNCIAS] Não utilizar em caso de alergia ou hipersensibilidade a algum dos componentes. Contém glicerol que pode causar dor de cabeça ou desconforto digestivo leve (ex: diarreia). Se estiver sob supervisão médica, grávida ou a amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este produto.		NR	NOTA: Não encontramos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo	NR	NOTA: Não encontramos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo	NR	NOTA: Não encontramos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo
DM	Aboca	Grintuss Pediatric com Poliresin	Ila	Grintuss Pediatric com Poliresin - Xarope ***	≈	[ADVERTÊNCIAS] Não utilizar se existir hipersensibilidade ou alergia individual em relação a um ou mais componentes. Caso os sintomas não melhorem é aconselhável consultar o médico.	NR	NR	NR	NR	NR	[A EFICÁCIA E A SEGURANÇAS DE GRINTUSS MESMO NA TOSSE PERSISTENTE] Os resultados de um estudo clínico realizado em crianças (3-6 anos) com tosse aguda persistente há mais de uma semana demonstram que Grintuss reduz a intensidade da tosse, quer diurna quer noturna, e é seguro e bem tolerado. O estudo teve como objectivo demonstrar a eficácia da ação mucoadesiva e protetora do produto mesmo neste tipo específico de tosse, comparando a ação de grintuss com placebo. O tratamento com Grintuss reduz a tosse diurna de forma estatisticamente significativa. O tratamento com Grintuss reduz também a tosse noturna de forma estatisticamente significativa (a redução da tosse noturna permite um bom repouso, melhorando a qualidade de vida da criança e da família). No subgrupo com tosse mais intensa, o tratamento com Grintuss reduz a tosse em 93% dos pacientes em comparação aos 54% tratados com placebo. Estudo clínico multicêntrico, aleatório, duplo cego, controlado com placebo, realizado em 102 crianças com idades entre 3-6 anos, publicado na revista Italian Journal of Pediatrics.
DM	Aboca	Grintuss Adult con Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	XAROPE PARA ADULTO	≈	ADVERTÊNCIAS] Não utilizar se existir hipersensibilidade ou alergia individual em relação a um ou mais componentes. Caso os sintomas não melhorem é aconselhável consultar o médico.	NR	NR	NR	NR	NR	Refere estudo para Grintuss Pediatric com Poliresin - Xarope
DM	Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	Grintuss Adult com Poliresin - Comprimidos	≈	[ADVERTÊNCIAS] Não utilizar se existir hipersensibilidade ou alergia individual em relação a um ou mais componentes. Caso os sintomas não melhorem é aconselhável consultar o médico.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
DM	SUPRA CARE	Xarope	I	SUPRACARE Xarope para a tosse	NOTA: Na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, no campo dedicado ao folheto informativo, encontra-se uma declaração de como este produto não necessita de folheto informativo. Apresenta-se a informação encontrada no rótulo. [INDICAÇÕES DE SEGURANÇA] Contém conservante: sorbato de potássio; adoçante: sorbitol, frutose. Em caso de conhecida intolerância ao sorbitol/frutose, recomenda-se cautela no consumo. Não utilizar em caso de conhecida alergia e hipersensibilidade a um dos componentes. Se surgirem		NOTA: Na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, no campo dedicado ao folheto informativo, encontra-se uma declaração de como este produto não necessita de folheto informativo. Apresenta-se a informação encontrada no rótulo. O consumo em excesso pode ter efeito laxante.		NOTA: Na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, no campo dedicado ao folheto informativo, encontra-se uma declaração de como este produto não necessita de folheto informativo. Apresenta-se a informação encontrada no rótulo.		NOTA: Na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Informed, no campo dedicado ao folheto informativo, encontra-se uma declaração de como este produto não necessita de folheto informativo. Apresenta-se a informação encontrada no rótulo.	

					reações de hipersensibilidade, interrompa a utilização e informe o seu médico ou farmacêutico. Consulte o seu médico ou farmacêutico caso os sintomas não melhorem ao fim de 14 dias.							
DM	Bisolduo	Bisolduo pastilhas para chupar	Ila	Bisolduo	NR	[O QUE PRECISA DE SABER ANTES DE TOMAR] Não tome bisolduo se tem alergia (hipersensibilidade) ao alumínio, musgo da Islândia ou a qualquer outro componente do de Bisolduo. Diga sempre ao seu médico de tiver problemas persistentes e sem explicação, na garganta. Gravidez e amamentação: baseado nos dados atuais, não há razão para restringir o uso/toma de bisolduo durante a gravidez e a amamentação. No entanto, se está grávida ou a amamentar é aconselhável perguntar ao seu médico antes de usar bisolduo. Bisolduo não é recomendado para crianças com menos de 6 anos. Bisolduo é apropriado para diabéticos uma vez que o produto é isento de açúcar. Cada pastilha contém 0,062 (porção de hidratos de carbono (HC)) (1 porção de HC corresponde a 12g de HC digeríveis). Contém sorbitol, o qual pode ter um efeito laxante. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este DM. Contém alumínio, que representa uma fonte de alumínio. Doentes com doença de Alzheimer, síndrome de Parkinson assim como doentes em diálise devem consultar o seu médico, antes de tomar este produto. Se os sintomas persistirem por mais de 3 dias, ou piorarem, e no caso de febre/outras queixas, deve ser submetido a aconselhamento médico.	NR	[COMO TOMAR-se tomar mais do que deveria] O consumo excessivo pode ter um efeito laxante. [EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS] Ainda não foram observados efeitos secundários que estejam relacionados com a ingestão de Bisolduo. No entanto, informe o seu médico ou farmacêutico se tiver efeitos secundários.	NR	[O QUE PRECISA DE SABER ANTES DE TOMAR - outros medicamentos e bisolduo] Não há interações conhecidas	NR	NR
DM	PHARY SOL TOS pediátrico	PHARYSO L Tos Pediátrico: bottle 175ml	Ila	Xarope pediátrico para a tosse	≈	[AVISOS E PRECAUÇÕES]: não usar em crianças com menos de 3 anos. Usar apenas por recomendação médica. Após o tratamento recomende-se uma pausa do produto durante pelo menos 7 dias. Não tomar em caso de intolerância ao produto. Não tomar em caso de hipersensibilidade conhecida aos componentes: contém mel, tanchagem, grindélia, musgo da Islândia e arabinogalactano de larício. A tosse e a dor de garganta podem ser sintomas de infeção; se os sintomas persistirem após 10-12 dias de tratamento ou se tiver febre, consulte o seu médico. Não utilizar por mais de 30 dias. Se sintomas persistirem, consulte o seu médico.	NR	[EFEITOS SECUNDÁRIOS] Nas doses necessárias para obter um efeito terapêutico não foram observados quaisquer efeitos secundários. As únicas contraindicações conhecidas são as produzidas em casos individuais de alergia/hipersensibilidade às substâncias. Não usar em caso de alergia conhecida às abelhas	NR	[INTERAÇÕES COM SUPLEMENTOS ALIMENTARES E MEDICAMENTOS]: não se conhecem interações com suplementos alimentares e medicamentos às doses recomendadas de produto. Não obstante, como regra geral, recomenda-se tomar o prodyto 2horas antes ou depois da ingestão de medicamentos ou suplementos alimentares. Consulte o seu médico no caso de receber outros tratamentos farmacológicos.	NR	NR
DM	Pharysol	Tosse	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a tosse	[AVISOS E PRECAUÇÕES]: Leia atentamente o folheto.	[AVISOS E PRECAUÇÕES]: Não utilizar em crianças com menos de 6 anos. Não utilizar durante a gravidez ou a amamentação. Se tiver pressão arterial alta, tome apenas este produto com aconselhamento médico. Não tomar em caso de hipersensibilidade a algum dos componentes, este produto contém mel, plantago major, malva, violeta e alcaçuz. É aconselhável tomar Pharysol Tosse duas horas antes ou depois de tomar suplementos alimentares de extratos vegetais ou medicamentos homeopáticos para o	NR	[EFEITOS SECUNDÁRIOS] Os ingredientes são seguros, biocompatíveis e bem tolerados, como demonstrado em testes específicos. Nas doses recomendadas para obter um efeito terapêutico não foram observados quaisquer efeitos secundários.	NR	NR	NR	NR

						tratamento das vias respiratórias. No entanto, é sempre aconselhável consultar o seu médico, antes de tomar o produto, se estiver a tomar outros medicamentos. Não usar por mais de 30 dias, se os sintomas persistirem consulte o seu médico. Não ultrapassar a toma diária recomendada. A tosse e dor de garganta podem ser sintomas de infeção, se os sintomas persistirem ou se tiver febre, consulte o médico.						
DM	Erbavit a	Mucovit fluxus xarope adulto	I	Mucovit fluxus adulto	[PRECAUÇÕES] antes de usar, ler com atenção o folheto informativo.	[PRECAUÇÕES] Consulte o seu médico no caso de estar grávida	NR	[EFEITOS SECUNDÁRIOS] não são conhecidos ou esperados efeitos secundários associados à toma de MUCOVIT Fluxus Adulto. Os testes realizados ao produto até à data não revelaram efeitos de sensibilização ou outros efeitos secundários.	NR	NR	NR	NR
DM	PURESSENTIEL	TOSSE	I	Puresseintiel RESPIRATÓRIO	NOTA: Não encontramos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Infarmed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo [PRECAUÇÕES DE UTILIZAÇÃO] não é recomendado em mulheres grávidas ou lactentes, em crianças com menos de 7 anos de idade e pessoas com alergia a produtos apícolas. Não exceder toma diária indicada. O seu consumo excessivo pode ter efeitos laxativos.		NOTA: Não encontramos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Infarmed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo [PRECAUÇÕES DE UTILIZAÇÃO] O seu consumo excessivo pode ter efeitos laxativos.		NOTA: Não encontramos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Infarmed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo NR		NOTA: Não encontramos, na plataforma de Pesquisa de Dispositivos Médicos do Infarmed, o folheto informativo deste DM nem nenhum documento que lhe faça referência. Apresenta-se a informação extraída do rótulo NR	
DM	Arkopharma	Arkotux	I	Arkotux Xarope 125 ml	≈	[PRECAUÇÕES DE UTILIZAÇÃO] reservado para adultos e crianças a partir dos 6 anos de idade. Não utilizar em caso de hipersensibilidade a algum dos constituintes da formulação. Desaconselhado a mulheres grávidas ou a amamentar. Desaconselhado a diabéticos, a pessoas intolerantes à frutose e à glucose. Não utilizar em casos de tosse produtiva, acompanhada de expectoração. Afastar a toma de ARKOTUX pelo menos 1 hora da toma de outros medicamentos. Em caso de persistência dos sintomas por mais de 4 dias de tratamento, consulte o seu médico.	≈	[TOLERÂNCIA] pode surgir uma sensação de desconforto ou formigamento no fundo da garganta, relacionado com os seus ativos.	NR	NR	NR	NR
DM	Herbisland	Herbisland	I	Herbisland xarope	NR	[NÃO UTILIZE HERBISLAND] Se tem alergia ao musgo da Islândia ou a qualquer outro componente deste produto. Não é adequado para crianças com menos de 1 ano de idade. [TOME ESPECIAL CUIDADO] se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este produto. Se tem problemas nas vias aéreas acompanhados de dificuldades respiratórias, febre, tosse crónica ou expectoração com sangue, deve consultar o seu médico imediatamente. Só deve ser administrado a crianças de 1 a 4 anos de idade após um exame por um médico e por aconselhamento do médico. Herbisland xarope só pode ser administrado pelos pais ou cuidadores adultos. Contém xarope de sorbitol (E420) e etanol. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este produto. Contém pequenas quantidades de etanol (álcool) menos de 100mg	NR	[EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS] descohecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): reação de hipersensibilidade que se manifesta com comichão, vermelhidão da pele ou dificuldade em respirar. Se ocorrer uma reação alérgica, pare de tomar o produto e fale com o seu médico.	NR	NR	NR	NR

						por dose. [GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO] uma vez que não há dados disponíveis suficientes, Herbisland xarope não é recomendado para utilização durante a gravidez ou amamentação. [MODO DE ADMINISTRAÇÃO] não comer ou beber imediatamente após tomar Herbisland xarope porque o produto pode ser retirado da mucosa oral e faríngea muito cedo. [DURAÇÃO DO TRATAMENTO] Se os sintomas não melhorarem após 7 dias, consulte o seu médico. Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detetar alguns efeitos se cundários não indicado neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico						
DM	Bisolmelia	Bisolmelia Tosse Seca xarope	Ila	Bisolmelia Tosse Seca (descontinuado)	NR	[O QUE PRECISA DE SABER ANTES DE TOMAR] Não tome Bisolmelia Tosse Seca se tem alergia (hipersensibilidade) ao mel, à raiz de Alteia ou a qualquer outro componente de Bisolmelia Tosse Seca. Outros componentes: glicerol, maltodextrina. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento. Doentes com problemas herditários raros de intolerância à frutose ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. Na ausência de dados suficientes, a tutilização de Bisolmelia Tosse Seca não é recomendada durante a gravidez e amamentação. É recomendado para crianças com 2 ou mais anos de idade. 5 ml de Bisolmelia Tosse Seca equivalem a 0,29 porções de hidratos de carbono (1 porção de hidratos de carbono corresponde a 12g de hidratos de carbono digeríveis). Tomar com Bisolmelia Tosse Seca com medicamentos: Não são conhecidas interações; Bisolmelia Tosse Seca contém mucilagem derivada do extrato de raiz de Alteia, que forma uma película protetora sobre a mucosa oral e faríngea; por esta razão, a absorção de medicamentos administrados concomitantemente por via oral pode ser retardada; não deve ser tomado meia hora a uma hora antes ou depois da administração de outros medicamentos	NR	[EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS] não são conhecidos efeitos secundários associados À toma. No entanto, informe o seu médico ou farmacêutico se tiver quaisquer efeitos secundários após a toma.	NR	[O QUE PRECISA DE SABER ANTES DE TOMAR] Tomar com Bisolmelia Tosse Seca com medicamentos: Não são conhecidas interações; Bisolmelia Tosse Seca contém mucilagem derivada do extrato de raiz de Alteia, que forma uma película protetora sobre a mucosa oral e faríngea; por esta razão, a absorção de medicamentos administrados concomitantemente por via oral pode ser retardada; não deve ser tomado meia hora a uma hora antes ou depois da administração de outros medicamentos	NR	NR
DM	Perrigo Portugal	Bronchodual	Ila	Xarope para a tosse	≈	[O QUE PRECISA DE SABER ANTES DE TOMAR] Não tome Bronchodual infantil se é alérgico a extrato de raiz de alteia, mel ou a qualquer um dos outros ingredientes listados, se está grávida ou a amamentar, se é uma criança com menos de 1 ano de idade (em crianças com idade inferior a 3 anos, consulte um médico para excluir a possibilidade de outras doenças graves que possam estar na causa da tosse). Em caso de reação alérgica, descontinue a utilização do produto de imediato e consulte o seu médico. Se notar alguns efeitos secundários, mesmo que estes não estejam listados no folheto, ou se os seus sintomas persistirem ou se agravarem após 5 dias de utilização deste produto, consulte o seu médico ou farmacêutico. Consulte o seu médico se	NR	NR	NR	NR	NR	

						surgir dispneia, febre ou muco purulento durante o uso de Bronchodual Infantil. 15 ml de Bronchodual Infantil contém 2,76 g de xilitol, cujo valor calórico é de 2,4 kcal/g. O xilitol pode ter efeito laxativo. Doentes com intolerância hereditária rara À frutose ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este produto, uma vez que contém mel. Utilização em doentes diabéticos: 15 ml de Bronchodual Infantil contém 0,3 UC (unidades de carboidratos). Se tomar outros produtos/medicamentos, é aconselhado tomá-los 30min-1h antes ou depois de tomar Bronchodual Infantil. Metil-4-hidroxibenzoato e propil-4-hidroxibenzoato podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).						
DM	Perrigo Portugal	Bronchodual ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a Tosse	=	[O QUE PRECISA DE SABER ANTES DE TOMAR] Não tome Bronchodual Alívio Rápido se é alérgico a extrato de raiz de alteia, mel ou a qualquer um dos outros ingredientes listados. Em caso de reação alérgica, descontinue a utilização do produto de imediato e consulte o seu médico. 15 ml de Bronchodual Alívio Rápido contém 2,76 g de xilitol, cujo valor calórico é de 2,4 kcal/g. O xilitol pode ter efeito laxativo. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Doentes com intolerância hereditária rara à frutose ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este produto, uma vez que contém mel. Se tomar outros produtos/medicamentos, é aconselhado tomá-los 30 min a 1h antes ou depois de tomar Bronchodual Alívio Rápido. Não está recomendada durante a gravidez ou amamentação. Utilização em doentes diabéticos: 15 ml de Bronchodual Infantil contém 0,3 UC (unidades de carboidratos). Por favor consulte o seu médico se: os seus sintomas persistirem ou se agravarem após 5 dias; se surgir dispneia, febre ou muco purulento durante o uso. Contém Metil-4-hidroxibenzoato e propil-4-hidroxibenzoato podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).	NR	NR	NR	NR	NR	NR
DM	Otosan	Fortuss	I	Fortuss	NR	[AVISOS E PRECAUÇÕES] Não dar a crianças com menos de 1 ano de idade. Não tomar em caso de hipersensibilidade a algum dos ingredientes. Parar o tratamento em caso de reações adversas. Consulte o médico em caso de persistência de sintomas	NR	NR	NR	NR	NR	NR
DM	Arkotos	NA	I	Arkotos Xarope 140ml	RDL	[CONTRAINDICAÇÕES]: Não utilizar em crianças com idade inferior a 2 anos, em casos de hipersensibilidade a alguns ingredientes, em caso de insuficiência respiratória. [Precauções de utilização]: Não se recomenda a utilização no 1º trimestre da gravidez. Não tomar ARKOTOS Xarope com outro xarope para a tosse. Se durante o tratamento a criança apresentar algum destes sintomas deve consultar o médico: agravamento da tosse, cansaço, febre, dificuldades respiratórias, perda do apetite. Não tomar juntamente com outros medicamentos (esperar pelo menos 1h). Se os sintomas persistirem além dos 4 dias de tratamento, consultar o médico. No caso de existir intolerância a algum dos açúcares, consulte o seu médico ou farmacêutico.	RDL	NR	RDL	NR	RDL	NR
DM	Arkotos	Não aplicável	I (DM Classe I)	Arkotos Tosse Seca 24 comprimidos	[CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES DE UTILIZAÇÃO]	[CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES DE UTILIZAÇÃO] Não utilizar em crianças com idade inferior a 6 anos. Não utilizar em caso de hipersensibilidade a algum dos seus componentes. Como medida de precaução, na ausência de dados	NR	NR	NR	NR	NR	NR

					UTILIZAÇÃO] Ler as contraindicações e precauções de utilização descritas no folheto incluso. Não utilizar em crianças com idade inferior a 6 anos.	suficientes, não está recomendado em mulheres grávidas nem em período de amamentação. Indicado para tosse seca não produtiva (sem expectoração). Espaçar a toma de qualquer outro medicamento (pelo menos 1h). Se sintomas persistirem por mais de 4 dias desde início do tratamento, consulte o seu médico.						
DM	Aquilea	Tosse Forte	Ila	Xarope para a tosse	=	[ADVERTÊNCIAS] Crianças entre 2-5 anos: consulte o seu médico se os sintomas persistirem após uns. Dias de utilização (2-3 dias), em qualquer caso não usar durante mais de 15 dias consecutivos. Crianças entre 6-12 anos, adolescentes e adultos: consulte o seu médico se os sintomas persistirem após uma semana de uso, em qualquer caso não usar durante mais de 15 dias consecutivos. Não utilizar em caso de hipersensibilidade ou alergia a um ou mais componentes. Não são conhecidos efeitos clínicos na gravidez e amamentação.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sistema ou Conjunto	Drill Calm Baby	Drill Calm Baby	-	Xarope 200ml com pipeta graduada	=	[CONTRAINDICAÇÕES]: bebés com idade inferior a 6 meses. Alergia a qualquer um dos componentes. Intolerância hereditária à frutose devido à presença de manitol, sendo transformado em frutose. [PRECAUÇÕES DE UTILIZAÇÃO]: em bebés dos 6-12 meses é recomendado aconselhamento médico. No caso de sinais de gravidade associados à tosse seca (tais como dificuldade em respirar, febre persistente mais do que 3 dias, vômitos repetidos, dificuldade em se alimentar, diarreia, modificações do comportamento ou perturbações do sono,...), consulte o seu médico. A tosse está normalmente ligada a uma infecção viral das vias respiratórias, mas pode ser o sinal de uma doença que necessita de uma ação específica (laringite, pneumonia, asma,...). Em caso de contacto accidental com o nariz, os olhos ou as orelhas do bebé ou da criança, lavar com a ajuda de soro fisiológico para eliminar o xarope.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sistema ou Conjunto	Petit Drill	N/A	-	Xarope	=	[CONTRAINDICAÇÕES]: bebés com idade inferior a 6 meses. Alergia a qualquer um dos componentes. Intolerância hereditária à frutose devido à presença de manitol, sendo transformado em frutose. [PRECAUÇÕES DE UTILIZAÇÃO]: em bebés dos 6-12 meses é recomendado aconselhamento médico. No caso de sinais de gravidade associados à tosse seca (tais como dificuldade em respirar, febre persistente mais do que 3 dias, vômitos repetidos, dificuldade em se alimentar, diarreia, modificações do comportamento ou perturbações do sono,...), consulte o seu médico. A tosse está normalmente ligada a uma infecção viral das vias respiratórias, mas pode ser o sinal de uma doença que necessita de uma ação específica (laringite, pneumonia, asma,...). Em caso de contacto accidental com o nariz, os olhos ou as orelhas do bebé ou da criança, lavar com a ajuda de soro fisiológico para eliminar o xarope.	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Sistema ou Conjunto	Drill Calm Junior	---	-	Xarope 200ml com copo doseador	=	[CONTRAINDICAÇÕES]: crianças com idade inferior a 6 anos. Alergia a qualquer um dos componentes. Intolerância hereditária à frutose devido à presença de manitol, sendo transformado em frutose. [PRECAUÇÕES DE UTILIZAÇÃO]: No caso de sinais de gravidade associados à tosse seca tais como dificuldade em respirar, febre persistente mais do que 3 dias, vômitos repetidos, dificuldade em se alimentar, diarreia, modificações do comportamento ou perturbações do sono, etc., consulte o seu médico. A tosse está normalmente ligada a uma infecção viral das vias respiratórias, mas pode ser o sinal de uma doença que necessita de uma ação específica (laringite, pneumonia, asma). Em caso de contacto accidental com o nariz, os olhos ou as orelhas do bebé ou da criança, lavar com a ajuda de soro fisiológico para eliminar o xarope.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
DM	TUSSO LVEN	TUSSOLVEN INFANTIL	Ila	TUSSOLVEN INFANTIL	≈	[ADVERTÊNCIAS] Aenas para uso oral. Consultar o seu médico se a criança estiver a fazer medicação e para utilização em crianças com doenças respiratórias crónicas. Não utilizar durante a gravidez e amamentação. Não deve ser tomado se existir hipersensibilidade ou alergia individual a algum dos constituintes. Se os sintomas persistirem depois de 7-10 dias abandone a utilização e consulte o seu médico. Contém açúcar. Tomar precaução se utilizar medicação que possa ter interação com álcool. O tratamento não deve exceder 30 dias.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
DM	TUSSO LVEN	TUSSOLVEN ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	TUSSOLVEN ADULTO	≈	[ADVERTÊNCIAS] Aenas para uso oral. Consultar o seu médico se estiver a fazer medicação, para utilização em crianças e no caso de doenças respiratórias crónicas. Não utilizar durante a gravidez e amamentação. Não deve ser tomado se existir hipersensibilidade ou alergia individual a algum dos constituintes. Se os sintomas persistirem depois de 7-10 dias abandone a utilização e consulte o seu médico. Contém açúcar. Tomar precaução se utilizar medicação que possa ter interação com álcool. O tratamento não deve exceder 30 dias.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
DM	Panatosse	xarope	Ila	Panatosse Natura	≈	[ADVERTÊNCIAS] não tomar em caso de hipersensibilidade individual ou alergia a um ou mais ingredientes. Se os sintomas persistirem por mais de alguns dias, consulte o médico. Cada colher (5 ml) contém cerca de 4,52g de açúcar.	NR	NR	NR	NR	NR	NR

≈ - Information present in the label is similar to the one presented in the information leaflet; Bolt identifies information presented only in the information leaflet/label.

NR , No reference; RDL , Hard to read label.

The information on this table was copied from the Portuguese packages and leaflets and it is displayed in the original language

APPENDIX 5 - Identified MDs and the components listed on their labels and information leaflets.

Brand	Model	MD Class	Designation/ Commercial Name	Mel	Água	Ácido Cítrico	Goma Xantana	Extrato Alteia	Extrato Tanchagen/ Plantago major	Glicerol	Sorbato de Potássio	Benzoato de sódio	Sorbitol	Frutose	Óleo essencial de limão	Grindelia	Goma Arábica	Aroma Natural de Limão	Açúcar de cana	Helichrysum	Extrato de tomilho
Bisolnatural	Bisolnatural 2 em 1	Ila	Xarope																		
Bisolnatural	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar	Ila (DM Classe IIa)	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar																		
Aboca	Grintuss Pediatric com Poliresin	Ila	Grintuss Pediatric com Poliresin - Xarope																		
Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe IIa)	XAROPE PARA ADULTO																		
Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe IIa)	Grintuss Adult com Poliresin - Comprimidos																		
SUPRACARE	Xarope	I	SUPRACARE Xarope para a tosse																		
Bisolduo	Bisolduo pastilhas para chupar	Ila	Bisolduo																		
PHARYSOL TOS pediátrico	PHARYSOL Tos Pediátrico: bottle 175ml	Ila	Xarope pediátrico para a tosse																		
Pharysol	Tosse	Ila (DM Classe IIa)	Xarope para a tosse																		
Erbavita	Mucovit fluxus xarope adulto	I	Mucovit fluxus adulto																		
PURESENTIEL	TOSSE	I	Puresentiel RESPIRATÓRIO																		
Arkopharma	Arkotux	I	Arkotux Xarope 125 ml																		
Herbisland	Herbisland	I	Herbisland xarope																		
Bisolmelia	Bisolmelia Tosse Seca xarope	Ila	Bisolmelia Tosse Seca (descontinuado)																		
Perrigo Portugal	Bronchodual	Ila	Xarope para a tosse																		
Perrigo Portugal	Bronchodual ADULTO	Ila (DM Classe IIa)	Xarope para a Tosse																		
Otosan	Fortuss	I	Fortuss																		
Arkotos	NA	I	Arkotos Xarope 140ml																		
Arkotos	Não aplicável	I (DM Classe I)	Arkotos Tosse Seca 24 comprimidos																		
Aquilea	Tosse Forte	Ila	Xarope para a tosse																		
Drill Calm Baby	Drill Calm Baby	-	Xarope 200ml com pipeta graduada																		
Petit Drill	N/A	-	Xarope																		
Drill Calm Junior	---	-	Xarope 200ml com copo doseador																		
TUSSOLVEN	TUSSOLVEN INFANTIL	Ila	TUSSOLVEN INFANTIL																		
TUSSOLVEN	TUSSOLVEN ADULTO	Ila (DM Classe IIa)	TUSSOLVEN ADULTO																		
Panatosse	xarope	Ila	Panatosse Natura																		

Brand	Model	MD Class	Designation/ Comercial Name	Óleo essencial de laranja	Musgo da islândia	Aroma de Morango	Sumo de limão	Óleo essencial de Eucalipto	Extrato seco de raiz de malvaíscos/ maltodextrina	Hidroxietilcelulose	Citrato de sódio	Maltitol líquido (E965)	Óleo Essencial de Hortelã-pimenta	Aroma de Laranja	Óleo essencial de murta	Drosera
Bisolnatural	Bisolnatural 2 em 1	Ila	Xarope													
Bisolnatural	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar	Ila (DM Classe Ila)	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar													
Aboca	Grintuss Pediatric com Poliresin	Ila	Grintuss Pediatric com Poliresin - Xarope													
Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	XAROPE PARA ADULTO													
Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	Grintuss Adult com Poliresin - Comprimidos													
SUPRACARE	Xarope	I	SUPRACARE Xarope para a tosse													
Bisolduo	Bisolduo pastilhas para chupar	Ila	Bisolduo													
PHARYSOL TOS pediátrico	PHARYSOL Tos Pediátrico: bottle 175ml	Ila	Xarope pediátrico para a tosse		6											
Pharysol	Tosse	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a tosse													
Erbavita	Mucovit fluxus xarope adulto	I	Mucovit fluxus adulto													
PURESENTIEL	TOSSE	I	Puresentiel RESPIRATÓRIO													
Arkopharma	Arkotux	I	Arkotux Xarope 125 ml													
Herbisland	Herbisland	I	Herbisland xarope													
Bisolmelia	Bisolmelia Tosse Seca xarope	Ila	Bisolmelia Tosse Seca (descontinuado)													
Perrigo Portugal	Bronchodual	Ila	Xarope para a tosse													
Perrigo Portugal	Bronchodual ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a Tosse													
Otosan	Fortuss	I	Fortuss**													
Arkotos	NA	I	Arkotos Xarope 140ml													
Arkotos	Não aplicável	I (DM Classe I)	Arkotos Tosse Seca 24 comprimidos													
Aquilea	Tosse Forte	Ila	Xarope para a tosse													
Drill Calm Baby	Drill Calm Baby	-	Xarope 200ml com pipeta graduada													
Petit Drill	N/A	-	Xarope													
Drill Calm Junior	---	-	Xarope 200ml com copo doseador													
TUSSOLVEN	TUSSOLVEN INFANTIL	Ila	TUSSOLVEN INFANTIL													
TUSSOLVEN	TUSSOLVEN ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	TUSSOLVEN ADULTO													
Panatosse	xarope	Ila	Panatosse Natura													

Brand	Model	MD Class	Designation/ Commercial Name	Baba de Caracol	Hedera	Goma de Caraia	Xarope de Glicose	Hialuronato de sódio	Aroma Natural	Aroma Natural de Hortelã- pimenta	Estearato de Magnésio	Xilitol	metil-4- hidrozibenzoato	propil-4- hidroxibenzoato	fração polifenólica de Agrimônia	extrato fluido de própolis	extrato de rebentos de pinheiro/ Pinus sylvestris
Bisolnatural	Bisolnatural 2 em 1	Ila	Xarope														
Bisolnatural	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar	Ila (DM Classe Ila)	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar														
Aboca	Grintuss Pediatric com Poliresin	Ila	Grintuss Pediatric com Poliresin - Xarope ***														
Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	XAROPE PARA ADULTO														
Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	Grintuss Adult com Poliresin - Comprimidos														
SUPRACARE	Xarope	I	SUPRACARE Xarope para a tosse														
Bisolduo	Bisolduo pastilhas para chupar	Ila	Bisolduo														
PHARYSOL TOS pediátrico	PHARYSOL Tos Pediátrico: bottle 175ml	Ila	Xarope pediátrico para a tosse														
Pharysol	Tosse	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a tosse														
Erbavita	Mucovit fluxus xarope adulto	I	Mucovit fluxus adulto														
PURESSENTIEL	TOSSE	I	Puresstientiel RESPIRATÓRIO														
Arkopharma	Arkotux	I	Arkotux Xarope 125 ml														
Herbisland	Herbisland	I	Herbisland xarope														
Bisolmelia	Bisolmelia Tosse Seca xarope	Ila	Bisolmelia Tosse Seca (descontinuado)														
Perrigo Portugal	Bronchodual	Ila	Xarope para a tosse														
Perrigo Portugal	Bronchodual ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a Tosse														
Otosan	Fortuss	I	Fortuss**														
Arkotos	NA	I	Arkotos Xarope 140ml														
Arkotos	Não aplicável	I (DM Classe I)	Arkotos Tosse Seca 24 comprimidos														
Aquilea	Tosse Forte	Ila	Xarope para a tosse														
Drill Calm Baby	Drill Calm Baby	-	Xarope 200ml com pipeta graduada														
Petit Drill	N/A	-	Xarope														
Drill Calm Junior	---	-	Xarope 200ml com copo doseador														
TUSSOLVEN	TUSSOLVEN INFANTIL	Ila	TUSSOLVEN INFANTIL														
TUSSOLVEN	TUSSOLVEN ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	TUSSOLVEN ADULTO														
Panatosse	xarope	Ila	Panatosse Natura														

Brand	Model	MD Class	Designation/ Commercial Name	extrato de botões florais de barbasco/ Verbascum thapsus	extrato de raiz de equinácea/ Echinacea purpurea	extrato de bagas de acerola/ Malpighia glabra	Extrato seco de cones de Abeto- branco	folha de eucalipto	casca de pinheiro- silvestre	Aroma Natural a frutos vermelhos	Aroma a frutos do Bosque	concentrado de sumo de figo	concentrado de sumo de maçã	sumo de groselheira- vermelha	carboximetilc elulose	Vitamina C
Bisolnatural	Bisolnatural 2 em 1	Ila	Xarope													
Bisolnatural	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar	Ila (DM Classe Ila)	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar													
Aboca	Grintuss Pediatric com Poliresin	Ila	Grintuss Pediatric com Poliresin - Xarope ***													
Aboca	Grintuss Adult con Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	XAROPE PARA ADULTO													
Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	Grintuss Adult com Poliresin - Comprimidos													
SUPRACARE	Xarope	I	SUPRACARE Xarope para a tosse													
Bisolduo	Bisolduo pastilhas para chupar	Ila	Bisolduo													
PHARYSOL TOS pediátrico	PHARYSOL Tos Pediátrico: bottle 175ml	Ila	Xarope pediátrico para a tosse													
Pharysol	Tosse	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a tosse													
Erbavita	Mucovit fluxus xarope adulto	I	Mucovit fluxus adulto													
PURESENTIE L	TOSSE	I	Puresentiel RESPIRATÓRIO													
Arkopharma	Arkotux	I	Arkotux Xarope 125 ml													
Herbisland	Herbisland	I	Herbisland xarope													
Bisolmelia	Bisolmelia Tosse Seca xarope	Ila	Bisolmelia Tosse Seca (descontinuado)													
Perrigo Portugal	Bronchodual	Ila	Xarope para a tosse													
Perrigo Portugal	Bronchodual ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a Tosse													
Otosan	Fortuss	I	Fortuss**													
Arkotos	NA	I	Arkotos Xarope 140ml													
Arkotos	Não aplicável	I (DM Classe I)	Arkotos Tosse Seca 24 comprimidos													
Aquilea	Tosse Forte	Ila	Xarope para a tosse													
Drill Calm Baby	Drill Calm Baby	-	Xarope 200ml com pipeta graduada													
Petit Drill	N/A	-	Xarope													
Drill Calm Junior	---	-	Xarope 200ml com copo doseador													
TUSSOLVEN	TUSSOLVEN INFANTIL	Ila	TUSSOLVEN INFANTIL													
TUSSOLVEN	TUSSOLVEN ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	TUSSOLVEN ADULTO													
Panatosse	xarope	Ila	Panatosse Natura													

Brand	Model	MD Class	Designation/ Comercial Name	Caramelo	Óleo essencial de menta	Óleo assencial de alecrim	Arabinogalactanos de Larício	Arabinogalactanos	Oligofrutose	Xarope de Agave	Sulfato de Zinco	Alúmen	Extrato de Liquen de Islândia	extrato hidroglicérico de Malva	Extrato de Alcaçuz	extrato seco de Viola tricolor	Extrato de Hera
Bisolnatural	Bisolnatural 2 em 1	Ila	Xarope														
Bisolnatural	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar	Ila (DM Classe Ila)	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar														
Aboca	Grintuss Pediátric com Poliresin	Ila	Grintuss Pediátric com Poliresin - Xarope ***														
Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	XAROPE PARA ADULTO														
Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	Grintuss Adult com Poliresin - Comprimidos														
SUPRACARE	Xarope	I	SUPRACARE Xarope para a tosse														
Bisolduo	Bisolduo pastilhas para chupar	Ila	Bisolduo														
PHARYSOL TOS pediátrico	PHARYSOL Tos Pediátrico: bottle 175ml	Ila	Xarope pediátrico para a tosse														
Pharysol	Tosse	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a tosse														
Erbavita	Mucovit fluxus xarope adulto	I	Mucovit fluxus adulto														
PURESSENTIEL	TOSSE	I	Puresentiel RESPIRATÓRIO														
Arkopharma	Arkotux	I	Arkotux Xarope 125 ml														
Herbisland	Herbisland	I	Herbisland xarope														
Biselmelia	Biselmelia Tosse Seca xarope	Ila	Biselmelia Tosse Seca (descontinuado)														
Perrigo Portugal	Bronchodual	Ila	Xarope para a tosse														
Perrigo Portugal	Bronchodual ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a Tosse														
Otosan	Fortuss	I	Fortuss**														
Arkotos	NA	I	Arkotos Xarope 140ml														
Arkotos	Não aplicável	I (DM Classe I)	Arkotos Tosse Seca 24 comprimidos														
Aquilea	Tosse Forte	Ila	Xarope para a tosse														
Drill Calm Baby	Drill Calm Baby	-	Xarope 200ml com pipeta graduada														
Petit Drill	N/A	-	Xarope														
Drill Calm Junior	---	-	Xarope 200ml com copo doseador														
TUSSOLVEN	TUSSOLVEN INFANTIL	Ila	TUSSOLVEN INFANTIL														
TUSSOLVEN	TUSSOLVEN ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	TUSSOLVEN ADULTO														
Panatosse	xarope	Ila	Panatosse Natura														

Brand	Model	MD Class	Designation/ Comercial Name	aroma de mel	Isomalte	Mono e diglicéridos de ácidos gordos	Silica	sabor limão	sabor frescofort	talco	polietilenoglicol	Curcumina	sais de sódio	Aroma Natural de Pêssego	Aroma de Eucalipto	Suma de amora	Óleo essencial de mirtilo	Óleo essencial de Anis estrelado	xarope de frutose
Bisolnatural	Bisolnatural 2 em 1	Ila	Xarope																
Bisolnatural	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar	Ila (DM Classe Ila)	Bisolnatural 2 em 1 Sem Açúcar																
Aboca	Grintuss Pediatric com Poliresin	Ila	Grintuss Pediatric com Poliresin - Xarope ***																
Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	XAROPE PARA ADULTO																
Aboca	Grintuss Adult com Poliresin	Ila (DM Classe Ila)	Grintuss Adult com Poliresin - Comprimidos																
SUPRACARE	Xarope	I	SUPRACARE Xarope para a tosse																
Bisolduo	Bisolduo pastilhas para chupar	Ila	Bisolduo																
PHARYSOL TOS pediátrico	PHARYSOL Tos Pediátrico: bottle 175ml	Ila	Xarope pediátrico para a tosse																
Pharysol	Tosse	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a tosse																
Erbavita	Mucovit fluxus xarope adulto	I	Mucovit fluxus xarope adulto																
PURESENTIEL	TOSSE	I	Puresentiel RESPIRATÓRIO																
Arkopharma	Arkotux	I	Arkotux Xarope 125 ml																
Herbisland	Herbisland	I	Herbisland xarope																
Bisolmelia	Bisolmelia Tosse Seca xarope	Ila	Bisolmelia Tosse Seca (descontinuado)																
Perrigo Portugal	Bronchodual	Ila	Xarope para a tosse																
Perrigo Portugal	Bronchodual ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	Xarope para a tosse																
Otosan	Fortuss	I	Fortuss**																
Arkotos	NA	I	Arkotos Xarope 140ml																
Arkotos	Não aplicável	I (DM Classe I)	Arkotos Tosse Seca 24 comprimidos																
Aquilea	Tosse Forte	Ila	Xarope para a tosse																
Drill Calm Baby	Drill Calm Baby	-	Xarope 200ml com pipeta graduada																
Petit Drill	N/A	-	Xarope																
Drill Calm Junior	---	-	Xarope 200ml com copo doseador																
TUSSOLVEN	TUSSOLVEN INFANTIL	Ila	TUSSOLVEN INFANTIL																
TUSSOLVEN	TUSSOLVEN ADULTO	Ila (DM Classe Ila)	TUSSOLVEN ADULTO																
Panatosse	xarope	Ila	Panatosse Natura																

■ - identified as active/functional components; ■ - identified as excipient/"other"; ■ - not identified either as active component or excipient; ¹- Complexo Calma-tuss (extrato seca de Plantago Maior (0,5%), extrato hidroglicérico de Malva (0,5%), extrato seco de Viola tricolor (0,5%); ²- Mel de acacia; ³- mel de manuka e mel de flores silvestres biológico; ⁴- Complexo Plifractin M.A.: fração polissacarídica de Plantago, altea e fração polifenólica de Agrimônia; ⁵- Complexo Polifav M.A.: fração flavnóide derivada do tomilho e fração polissacarídea derivada da tanchagem; ⁶- complexo Pedimucil (extrato de musgo da Islândia 0,5%, arabino-galactano 1,1%).

The information on this table was copied from the Portuguese packages and leaflets and it is displayed in the original language