

Anexo I

Lista de medicamentos autorizados a nivel nacional

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouraciloo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Áustria	Almirall Hermal Gmbh	Actikerall	Fluorouraciloo 5mg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Áustria	Almirall Hermal Gmbh	Verrumal	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Áustria	Ebewe Pharma	5-Fluorouracil Ebewe	Fluorouracilo 50mg/MI	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Áustria	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabin Fair-Med	Capecitabina 150mg comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabin Fair-Med	Capecitabina 500mg comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	G.L. Pharma Gmbh	Capecel	Capecitabina 150mg comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	G.L. Pharma Gmbh	Capecel	Capecitabina 500mg comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.	Capecitabin Hikma	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.	Capecitabin Hikma	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Meda Pharma Gmbh	Ancotil	Flucitosina 2.5g/250ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Áustria	Sandoz Gmbh	Capecitabin Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Sandoz Gmbh	Capecitabin Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Stada Arzneimittel Gmbh	Capecitabin Stada	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Stada Arzneimittel Gmbh	Capecitabin Stada	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 1000mg/20ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 2500mg/50ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 5000mg/100ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	Actavis Group Ptc Ehf.	Capecitabine Actavis	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Actavis Group Ptc Ehf.	Capecitabine Actavis	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Cipla (Uk) Limited	Xelcip	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Cipla (Uk) Limited	Xelcip	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Eurogenerics N.V./S.A.	Capecitabine Eg	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Eurogenerics N.V./S.A.	Capecitabine Eg	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Fairmed Healthcare GmbH	Capécitabine Fair-Med	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Fairmed Healthcare Gmbh	Capécitabine Fair-Med	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	S.A. Meda Pharma N.V.	Efudix	Fluorouracilo 5g/100g	Pomada	Uso cutâneo
Bélgica	Sandoz N.V.	Capecitabin Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Sandoz N.V.	Capecitabin Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Teva Pharma Belgium N.V./S.A	Fluracedyl	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa
Bulgária	Accord Healthcare Limited	Флуороурацил Акорд	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa
Bulgária	Alvogen Ipco S.Ar.L	Ксалвобин	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Ebewe Pharma	5- Флуороурацил "ебеве"	Fluorouracilo 50mg/MI	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Bulgária	Egis Pharmaceuticals Plc	Колоксет	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Egis Pharmaceuticals Plc	Колоксет	Capecitabina 300mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Egis Pharmaceuticals Plc	Колоксет	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Fairmed Healthcare Gmbh	Капечитабин Феър-Мед	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Fairmed Healthcare Gmbh	Капечитабин Феър-Мед	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Meda Pharma Gmbh & Co. Kg	Ефудикс	Fluorouracilo 50mgg	Creme	Uso cutâneo
Croácia	Alpha-Medical D.O.O.	Капетрал	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Croácia	Alpha-Medical D.O.O.	Kapetral	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Croácia	Alvogen Malta Operations (Row) Ltd	Xalvobin	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Croácia	Jadran-Galenski Laboratorij D.D.	Kapecitabin Jgl	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Croácia	Jadran-Galenski Laboratorij D.D.	Kapecitabin Jgl	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Croácia	Krka-Farma D.O.O.	Cansata	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Croácia	Krka-Farma D.O.O.	Cansata	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Croácia	Mibe Pharmaceuticals D.O.O.	Verrucutan	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Croácia	Pliva Hrvatska D.O.O.	Fluorouracil Pliva	Fluorouracilo 50mg/MI	Injetável	Via intravenosa
Croácia	Pliva Hrvatska D.O.O.	Fluorouracil Pliva	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Croácia	Sandoz D.O.O.	Fluorouracil Sandoz	Fluorouracilo 50mg/MI	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Croácia	Sandoz D.O.O.	Kapecitabin Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Chipre	Remedica Ltd	Capecitabine Remedica	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Remedica Ltd	Capecitabine Remedica	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Remedica Ltd	Kapetral	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Chipre	Remedica Ltd	Kapetral	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Sandoz Gmbh	Capecitabin Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Sandoz Gmbh	Capecitabin Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Accord Healthcare Polska Sp. Z O.O.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
República Checa	Accord Healthcare Polska Sp. Z O.O.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
República Checa	Almirall Hermal Gmbh	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
República Checa	Almirall Hermal Gmbh	Verrumal	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
República Checa	Ebewe Pharma	5-Fluorouracil Ebewe	Fluorouracilo 50mg/MI	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intra-arterial / via intraperitoneal / via intrapleurial / via intravenosa
República Checa	Egis Pharmaceuticals Plc	Coloxet	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Egis Pharmaceuticals Plc	Coloxet	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabin Fair-Med	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabin Fair-Med	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Checa	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O.	Capecitabine Glenmark	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O.	Capecitabine Glenmark	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Grindeks	Ftorafur	Tegafur 400mg Cápsula	Cápsula	Via oral
República Checa	Mylan Ireland Limited	Capecitabine Mylan	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Mylan Ireland Limited	Capecitabine Mylan	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Pharmagen Cz S.R.O.	Capecitabine	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido	Via oral
República Checa	Pharmagen Cz S.R.O.	Capecitabine Pharmagen	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido	Via oral
Dinamarca	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 1000mg/20ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 2500mg/50ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 5000mg/100ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Actavis Group Ptc Ehf.	Capecitabin Actavis	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Actavis Group Ptc Ehf.	Capecitabin Actavis	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Almirall Hermal GmbH	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Dinamarca	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabin "fair-Med"	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabin "fair-Med"	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Fresenius Kabi Ab	Capecitabine Fresenius Kabi	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Fresenius Kabi Ab	Capecitabine Fresenius Kabi	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Orion Corporation	Capecitabine Orion	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Orion Corporation	Capecitabine Orion	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Pfizer Aps	Fluorouracil "pfizer"	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável	Via intravenosa
Dinamarca	Pfizer Aps	Flurablastin	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável	Via intravenosa
Dinamarca	Sandoz A/S	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Sandoz A/S	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Stada Arzneimittel Ag	Capecitabin Stada	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Stada Arzneimittel Ag	Capecitabin Stada	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Teva B.V	Fluorouracil Teva	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Estónia	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 1000mg/20ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Estónia	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 2500mg/50ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Estónia	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Estónia	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 5000mg/100ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Estónia	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Estónia	Almirall Hermal GmbH	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Estónia	Norameda Uab	Capecitabine Norameda	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia	Norameda Uab	Capecitabine Norameda	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	5-Fluorouracil Ebewe	Fluorouracilo 500mg/ML	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Estónia	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 1000mg/20ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 2500mg/50ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 5000mg/100ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Finlândia	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Actavis Group Ptc Ehf.	Capecitabin Actavis	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Almirall Hermal Gmbh	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Finlândia	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabin Fair-Med	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabin Fair-Med	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Orion Oyj	Capecitabine Orion	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Orion Oyj	Capecitabine Orion	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Accord Healthcare France Sas	Fluorouracile Accord	Fluorouracilo 1000mg/20ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa
França	Accord Healthcare France Sas	Fluorouracile Accord	Fluorouracilo 2500mg/50ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa
França	Accord Healthcare France Sas	Fluorouracile Accord	Fluorouracilo 250mg/5ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa
França	Accord Healthcare France Sas	Fluorouracile Accord	Fluorouracilo 5000mg/100ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa
França	Accord Healthcare France Sas	Fluorouracile Accord	Fluorouracilo 500mg/10ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa
França	Arrow Generiques	Capecitabine Arrow	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Arrow Generiques	Capecitabine Arrow	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Biogaran	Capecitabine Biogaran	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Biogaran	Capecitabine Biogaran	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Cristers	Capecitabine Cristers	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Cristers	Capecitabine Cristers	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Dr. Reddy's Laboratories (Uk) Ltd.	Capecitabine Reddy	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Eg Labo Laboratoires Eurogenerics	Capecitabine Eg	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Eg Labo Laboratoires Eurogenerics	Capecitabine Eg	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabine Fair-Med	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabine Fair-Med	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Meda Pharma Sas	Efudix	Fluorouracilo 5g/100g	Creme	Uso cutâneo
França	Meda Pharma Sas	Ancotil	Flucitosina 1g/100ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
França	Meda Pharma Sas	Ancotil	Flucitosina 500mg Comprimido	Comprimido	Via oral
França	Mylan S.A.S	Capecitabine Mylan	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Mylan S.A.S	Capecitabine Mylan	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Pfizer Holding France	Fluorouracile Pfizer	Fluorouracilo 10g/200ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa
França	Pfizer Holding France	Fluorouracile Pfizer	Fluorouracilo 1g/20ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa
França	Pfizer Holding France	Fluorouracile Pfizer	Fluorouracilo 250mg/5ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Pfizer Holding France	Fluorouracile Pfizer	Fluorouracilo 500mg/10ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa
França	Pfizer Holding France	Fluorouracile Pfizer	Fluorouracilo 5g/100ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa
França	Sandoz	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Sandoz	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Teva Santé	Fluorouracile Teva	Fluorouracilo 1000mg/20ml	Injetável	Via intravenosa
França	Teva Santé	Fluorouracile Teva	Fluorouracilo 250mg/5ml	Injetável	Via intravenosa
França	Teva Santé	Fluorouracile Teva	Fluorouracilo 5000mg/100ml	Injetável	Via intravenosa
França	Teva Santé	Fluorouracile Teva	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável	Via intravenosa
França	Zentiva France	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Zentiva France	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Aliud Pharma Gmbh	Capecitabin Al	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Aliud Pharma Gmbh	Capecitabin Al	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Almirall Hermal Gmbh	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Alemanha	Almirall Hermal Gmbh	Verrumal	Fluorouracilo 0.5g/100g, Ácido salicílico10g/100g	Solução cutânea	Uso cutâneo

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Amneal Pharma Europe Limited	Fluorouracil Amneal	Fluorouracilo 50mg/ML	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Aqvida Gmbh	5-Fu Liv Pharma	Fluorouracilo 50mg/ML	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Bendalis Gmbh	Benda-5 Fu	Fluorouracilo 50mg/ML	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Betapharm Arzneimittel Gmbh	Capecitabin Beta	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Betapharm Arzneimittel Gmbh	Capecitabin Beta	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Bhardwaj Gmbh	Fluorouracil Bhardwaj	Fluorouracilo 50mg/ML	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Dermapharm Ag	Verrucutan	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Alemanha	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabin Fair-Med	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabin Fair-Med	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Hexal Ag	Fluorouracil Hexal	Fluorouracilo 50mg/ML	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Hexal Ag	Capecitabin Hexal	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Hexal Ag	Capecitabin Hexal	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.	5-Fluorouracil Hikma Farmacêutica (Portugal)	Fluorouracilo 50mg/ML	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.	Ribofluor	Fluorouracilo 50mg/ML	Solução injetável	Via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.	Capecitabin Ribosepharm	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.	Capecitabin Ribosepharm	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Meda Pharma Gmbh & Co. Kg	Efudix	Fluorouracilo 50mgg	Creme	Uso cutâneo
Alemanha	Meda Pharma Gmbh & Co. Kg	Ancotil	Flucitosina 2.5g/250ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh (Wedel)	5-Fu Medac	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Onkovis Gmbh	5-Fu Onkovis	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Onkovis Gmbh	Capecitabin Onkovis	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Onkovis Gmbh	Capecitabin Onkovis	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Pharma Resources Gmbh	Fluorouracil Phares	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Stadapharm Gmbh	5 Fu	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Stadapharm Gmbh	Capecitabin Cell Pharm	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Stadapharm Gmbh	Capecitabin Cell Pharm	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Temmler Pharma Gmbh	Fluorouracil Temmler	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Teva Gmbh	Fluorouracil Gry	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Tillomed Pharma Gmbh	Fluorouracil Tillomed	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Vitane Pharma Gmbh	Fluorouracil Vitane	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável	Via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Wave Pharma Limited	Capecitabin Waverly	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Wave Pharma Limited	Capecitabin Waverly	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Zentiva Pharma Gmbh	Capecitabin Zentiva	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Zentiva Pharma Gmbh	Capecitabin Zentiva	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Anabiosis Pc	Fluorouracil Anabiosis	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Grécia	Anabiosis Pc	Zerectum	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Anabiosis Pc	Zerectum	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Ariti Sa	Capibine	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Ariti Sa	Capibine	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Medicus A.E	Uraciflor	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável	Via intra-articular / via intraperitoneal / via intravenosa
Grécia	Medicus A.E	Uraciflor	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável	Via intra-articular / via intraperitoneal / via intravenosa
Grécia	Mylan S.A.S	Capecitabine Mylan	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Mylan S.A.S	Capecitabine Mylan	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Olvos Science S.A.	Verruca Hermal	Fluorouracilo 4.74mg/MI, Ácido salicílico94.8mg/MI	Solução cutânea	Uso cutâneo

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	Opus-Materia Ltd	Fluorouracil Opus	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Grécia	Pharmazac Sa	Preveloda	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Pharmazac Sa	Preveloda	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Sandoz Gmbh	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Sandoz Gmbh	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Verisfield (Uk) Ltd	Actiker	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Grécia	Vocate Φαρμακευτική Αε	Xelazor	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Vocate Φαρμακευτική Αε	Xelazor	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Accord Healthcare Polska Sp. Z O.O.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Hungria	Almirall Hermal Gmbh	Verrumal	Fluorouracilo 0.005gg, Ácido salicílico0.1gg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Hungria	Alvogen Ipco S.Ar.L	Xalvobin	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Alvogen Ipco S.Ar.L	Xalvobin	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Egis Pharmaceuticals Plc	Coloxet	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Hungria	Egis Pharmaceuticals Plc	Coloxet	Capecitabina 300mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Egis Pharmaceuticals Plc	Coloxet	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabine Fresenius Kabi	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabine Fresenius Kabi	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Grindeks	Ftorafur	Tegafur 400mg Cápsula	Cápsula	Via oral
Hungria	Mylan Epd Kft.	Efudix	Fluorouracilo 50mgg	Pomada	Uso cutâneo
Hungria	Sandoz Hungária Kft	5-Fluorouracil Ebewe	Fluorouracilo 50mg/MI	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Hungria	Sandoz Hungária Kft	Capecitabin Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Sandoz Hungária Kft	Capecitabin Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Teva Gyógyszergyár Zrt	Fluorouracil Teva	Fluorouracilo 50mg/MI	Injetável	Via intravenosa
Hungria	Teva Gyógyszergyár Zrt	Fluorouracil Teva	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável	Via intravenosa
Hungria	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Accord Healthcare B.V.	Flúoróuracíl Accord	Fluorouracilo 1000mg/20ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Islândia	Accord Healthcare B.V.	Flúoróuracíl Accord	Fluorouracilo 2500mg/50ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Islândia	Accord Healthcare B.V.	Flúoróuracíl Accord	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Islândia	Accord Healthcare B.V.	Flúorouracil Accord	Fluorouracilo 5000mg/100ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Islândia	Accord Healthcare B.V.	Flúorouracil Accord	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Islândia	Actavis Group Ptc Ehf.	Capecitabin Actavis	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Actavis Group Ptc Ehf.	Capecitabin Actavis	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Almirall Hermal GmbH	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Islândia	Fresenius Kabi Ab	Capecitabine Fresenius Kabi	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Fresenius Kabi Ab	Capecitabine Fresenius Kabi	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Pfizer Aps	Flurablastin	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável	Via intravenosa
Irlanda	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 1000mg/20ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Irlanda	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 2500mg/50ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Irlanda	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Irlanda	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 5000mg/100ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Irlanda	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Irlanda	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabine Fresenius Kabi Oncology	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabine Fresenius Kabi Oncology	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda	Mylan Ire Healthcare Limited	Efudix	Fluorouracilo 5%w/W	Creme	Uso cutâneo
Irlanda	Mylan Ire Healthcare Limited	Ancotil	Flucitosina 2.5g/250ml	Solução para perfusão	Via intraperitoneal / via intravenosa
Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland	Fluorouracil Pfizer Healthcare Ireland	Fluorouracilo 25mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa
Irlanda	Rowex Ltd	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda	Rowex Ltd	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Accord Healthcare Limited	Fluorouracile Ahcl	Fluorouracilo 500mg/50ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Itália	Accord Healthcare Limited	Fluorouracile Ahcl	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Itália	Almirall Hermal Gmbh	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Itália	Dr. Reddy's Laboratories (Uk) Ltd.	Capecitabina Dr. Reddy's	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabina Fair-Med	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabina Fair-Med	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.	Fluorouracile Hikma	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Itália	Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.	Capecitabina Hikma	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.	Capecitabina Hikma	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Meda Pharma S.P.A.	Ancotil	Flucitosina 2.5g/250ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Itália	Mylan S.P.A.	Capecitabina Mylan	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Mylan S.P.A.	Capecitabina Mylan	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Teva Italia S.R.L.	Fl	Fluorouracilo 50mg/MI	Injetável	Via intramuscular / via intravenosa
Itália	Teva Italia S.R.L.	Fluorouracil Teva	Fluorouracilo 50mg/MI	Injetável	Via intramuscular / via intravenosa
Itália	Zentiva Italia Srl	Capecitabina Zentiva	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Zentiva Italia Srl	Capecitabina Zentiva	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Letónia	Almirall Hermal GmbH	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Letónia	Grindeks	Ftorafur	Tegafur 400mg Cápsula	Cápsula	Via oral
Letónia	Norameda Uab	Capecitabine Norameda	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	Norameda Uab	Capecitabine Norameda	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	Fluorouracil Ebewe	Fluorouracilo 50mg/MI	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Letónia	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	Fluorouracil Ebewe	Fluorouracilo 50mg/MI Fluorouracilo 50ml/MI	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Letónia	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Lituânia	Grindeks	Ftorafur	Tegafur 400mg Cápsula	Cápsula	Via oral
Lituânia	Norameda Uab	Capecitabine Norameda	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia	Norameda Uab	Capecitabine Norameda	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Almirall Hermal GmbH	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Luxemburgo	Almirall Hermal GmbH	Verrumal	Fluorouracilo 0.5g/100g, Ácido salicílico10g/100g	Solução cutânea	Uso cutâneo
Luxemburgo	Eurogenerics N.V./S.A.	Capecitabine Eg	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Eurogenerics N.V./S.A.	Capecitabine Eg	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	S.A. Meda Pharma N.V.	Efudix	Fluorouracilo 5g/100g	Pomada	Uso cutâneo
Luxemburgo	Teva Pharma Belgium N.V./S.A	Fluracedyl	Fluorouracilo 50mg/MI	Injetável	Via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Malta	1 A Pharma Gmbh	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta	1 A Pharma Gmbh	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 1000mg/20ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Malta	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 2500mg/50ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Malta	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Malta	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 5000mg/100ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Malta	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Malta	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabine Fresenius Kabi Oncology	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabine Fresenius Kabi Oncology	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta	Hospira Uk Ltd	Fluorouracil Hospira Uk	Fluorouracilo 1g/20ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Malta	Hospira Uk Ltd	Fluorouracil Hospira Uk	Fluorouracilo 2.5g/50ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Malta	Hospira Uk Ltd	Fluorouracil Hospira Uk	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Malta	Hospira Uk Ltd	Fluorouracil Hospira Uk	Fluorouracilo 5g/100ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Malta	Meda Pharmaceuticals Limited	Efudix	Fluorouracilo 5%w/W	Creme	Uso cutâneo
Países Baixos	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Países Baixos	Centrafarm B.V.	Capecitabine Cf	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Centrafarm B.V.	Capecitabine Cf	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Egis Pharmaceuticals Plc	Coloxet	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Egis Pharmaceuticals Plc	Coloxet	Capecitabina 300mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Egis Pharmaceuticals Plc	Coloxet	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabine Fair-Med	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabine Fair-Med	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Fresenius Kabi Nederland B.V.	Capecitabine Fresenius Kabi	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Fresenius Kabi Nederland B.V.	Capecitabine Fresenius Kabi	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Intas Pharmaceuticals Limited	Capecitabine Astron	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Intas Pharmaceuticals Limited	Capecitabine Astron	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Países Baixos	Mylan B.V.	Capecitabine Mylan	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Mylan B.V.	Capecitabine Mylan	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Mylan Healthcare B.V.	Efudix	Fluorouracilo 50mgg	Creme	Uso cutâneo
Países Baixos	Mylan Healthcare B.V.	Ancotil	Flucitosina 10mg/MI	Solução para perfusão	Via intravenosa
Países Baixos	Sandoz B.V.	5-Fluorouracil Sandoz	Fluorouracilo 50mg/MI	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Países Baixos	Sandoz B.V.	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Sandoz B.V.	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 1000mg/20ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Noruega	Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Noruega	Actavis Group Ptc Ehf.	Capecitabine Actavis	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	Actavis Group Ptc Ehf.	Capecitabine Actavis	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	Almirall Hermal GmbH	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Noruega	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabine Fresenius Kabi	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabine Fresenius Kabi	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	Teva B.V	Fluorouracil Teva	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 5000mg/100ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 50mg/ML	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Almirall Hermal GmbH	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Polónia	Almirall Hermal GmbH	Verrumal	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Polónia	Alvogen Ipco S.Ar.L	Xalvobin	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Alvogen Ipco S.Ar.L	Xalvobin	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Ebewe Pharma	5-Fluorouracil Ebewe	Fluorouracilo 50mg/ML	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intra-arterial / via intravenosa
Polónia	Egis Pharmaceuticals Plc	Coloxet	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Egis Pharmaceuticals Plc	Coloxet	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Fairmed Healthcare GmbH	Capecitabine Fair-Med	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Fairmed Healthcare GmbH	Capecitabine Fair-Med	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabine Fresenius Kabi	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabine Fresenius Kabi	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O.	Capecitabine Glenmark	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O.	Capecitabine Glenmark	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh (Wedel)	Fluorouracil Medac	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Polónia	Mylan Healthcare Sp. Z.O.O.	Efudix	Fluorouracilo 50mgg	Creme	Uso cutâneo
Polónia	Mylan S.A.S	Capecitalox	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Mylan S.A.S	Capecitalox	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Pharmaswiss Česká Republika S.R.O.	Ancotil	Flucitosina 10mg/MI	Solução para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Lek-Am Sp. Z O.O.	Capecitabine Lek-Am	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Sun-Farm Sp. Z.O.O.	Verrucutan	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Polónia	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Zentiva, K.S.	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Accord Healthcare Limited	Fluorouracilo Accord	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Portugal	Almirall Hermal GmbH	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Portugal	Almirall Hermal GmbH	Verrumal	Fluorouracilo 5mg/MI, Ácido salicílico100mg/MI	Solução cutânea	Uso cutâneo
Portugal	Anabiosis Pc	Fluorouracilo Anabiosis	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Portugal	Anabiosis Pc	Zerectum	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Anabiosis Pc	Zerectum	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.	Capecitabina Farmoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.	Capecitabina Farmoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.	Capecitabina Fresenius Kabi	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.	Capecitabina Fresenius Kabi	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A.	Capecitabina Aurovitas	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A.	Capecitabina Aurovitas	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.	Fluorouracilo Hikma	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Portugal	Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.	Capecitabina Hikma	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.	Capecitabina Hikma	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A.	Verrucare	Fluorouracilo 5mg/MI, Ácido salicílico 100mg/MI	Solução cutânea	Uso cutâneo
Portugal	Laboratórios Normon, S.A.	Capecitabina Normon	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Laboratórios Normon, S.A.	Capecitabina Normon	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda.	Cinkef-U	Fluorouracilo 1g/20ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda.	Cinkef-U	Fluorouracilo 2.5g/50ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda.	Cinkef-U	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda.	Cinkef-U	Fluorouracilo 5g/100ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Portugal	Labosuan I+d S.L.	Capecitabina Labosuan	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Labosuan I+d S.L.	Capecitabina Labosuan	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Opus-Materia Ltd	Fluorouracil Opus	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Portugal	Pharmacare Premium Limited	Capecitabina Bluelife	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Pharmacare Premium Limited	Capecitabina Bluelife	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Sandoz Farmacêutica Lda.	Capecitabina Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Sandoz Farmacêutica Lda.	Capecitabina Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Stada Lda.	Capecitabina Stada	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Stada Lda.	Capecitabina Stada	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Teva B.V	Fluorouracilo Refta	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Portugal	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos Lda	Fluorouracilo Teva	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Portugal	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos Lda	Fluorouracilo Teva	Fluorouracilo 50mg/MI	Injetável	Via intravenosa
Portugal	Vocate Φαρμακευτική Αε	Xelazor	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Vocate Φαρμακευτική Αε	Xelazor	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Zentiva Portugal, Lda	Capecitabina Zentiva	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Zentiva Portugal, Lda	Capecitabina Zentiva	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Roméia	Accord Healthcare Polska Sp. Z O.O.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Roméia	Accord Healthcare Polska Sp. Z O.O.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Roméia	Alvogen Ipco S.Ar.L	Xalvobin	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Roméia	Alvogen Ipco S.Ar.L	Xalvobin	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Roméia	Dr. Reddy's Laboratories Romania Srl	Capecitabină Dr. Reddy's	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Roméia	Ebewe Pharma	5-Fluorouracil	Fluorouracilo 50mg/MI	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intra-arterial / via intraperitoneal / via intravenosa
Roméia	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabină Fair-Med	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Roméia	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabină Fair-Med	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Roméia	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O.	Capecitabină Glenmark	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Roméia	Neola Pharma Srl	Arxeda	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Roméia	Neola Pharma Srl	Arxeda	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Roménia	S.C. Fresenius Kabi România S.R.L.	Capecitabina Fresenius Kabi	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Roménia	S.C. Fresenius Kabi România S.R.L.	Capecitabina Fresenius Kabi	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Roménia	Terapia S.A.	Cerex	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Accord Healthcare Polska Sp. Z O.O.	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Eslováquia	Almirall Hermal GmbH	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Eslováquia	Almirall Hermal GmbH	Verrumal	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Eslováquia	Ebewe Pharma	5-Fluorouracil Ebewe	Fluorouracilo 50mg/MI	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intra-arterial / via intraperitoneal / via intravenosa
Eslováquia	Egis Pharmaceuticals Plc	Coloxet	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Egis Pharmaceuticals Plc	Coloxet	Capecitabina 300mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Egis Pharmaceuticals Plc	Coloxet	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O.	Capecitabine Glenmark	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Mylan Ire Healthcare Limited	Efudix	Fluorouracilo 50mgg	Pomada	Uso cutâneo
Eslováquia	Mylan Ireland Limited	Capecitalox	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Pharmagen Cz S.R.O.	Capecitabine Pharmagen	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Pharmagen Cz S.R.O.	Capecitabine Pharmagen	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Eslováquia	Pharmevid S.R.O.	Capecitabine Pharmacenter	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	5-Fluorouracil Ebewe	Fluorouracilo 50mg/MI	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intra-arterial / via intraperitoneal / via intrapleurar / via intravenosa
Eslováquia	Stada Arzneimittel Ag	Capecitabine Stada	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 1000mg/20ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Eslovénia	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 2500mg/50ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Eslovénia	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Eslovénia	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 5000mg/100ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Eslovénia	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Eslovénia	Ebewe Pharma	5-Fluorouracil Ebewe	Fluorouracilo 50mg/MI	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Eslovénia	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Kapecitabin Fresenius Kabi	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	Kapecitabin Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	Kapecitabin Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Accord Healthcare S.L.U.	Fluorouracilo Accord	Fluorouracilo 1000mg/20ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Espanha	Accord Healthcare S.L.U.	Fluorouracilo Accord	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	Accord Healthcare S.L.U.	Fluorouracilo Accord	Fluorouracilo 5000mg/100ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Espanha	Accord Healthcare S.L.U.	Fluorouracilo Accord	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Espanha	Almirall Hermal GmbH	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Espanha	Aurovitas Spain,s.A.U.	Capecitabina Aurovitas Spain	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Aurovitas Spain,s.A.U.	Capecitabina Aurovitas Spain	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Cipla (Uk) Limited	Xelcip	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Cipla (Uk) Limited	Xelcip	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Fairmed Healthcare GmbH	Capecitabina Fair-Med	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Fairmed Healthcare GmbH	Capecitabina Fair-Med	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabina Fresenius Kabi	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabina Fresenius Kabi	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Kern Pharma, S.L.	Capecitabina Kern Pharma	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Kern Pharma, S.L.	Capecitabina Kern Pharma	Capecitabina 300mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Kern Pharma, S.L.	Capecitabina Kern Pharma	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Laboratorios Normon, S.A.	Capecitabina Normon	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	Laboratorios Normon, S.A.	Capecitabina Normon	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Mylan Pharmaceuticals S.L.	Utefos	Tegafur 400mg Cápsula	Cápsula	Via oral
Espanha	Reddy Pharma Iberia, S.A.	Capecitabina Dr. Reddys	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Sandoz Farmacéutica, S.A.	Capecitabina Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Sandoz Farmacéutica, S.A.	Capecitabina Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Zaphyr Pharmaceuticals Ireland Limited	Zapetine	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Zaphyr Pharmaceuticals Ireland Limited	Zapetine	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 1000mg/20ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Suécia	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 2500mg/50ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Suécia	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Suécia	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 5000mg/100ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Suécia	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Suécia	Almirall Hermal GmbH	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico 100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Suécia	Alvogen Ipco S.Ar.L	Xalvobin	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Alvogen Ipco S.Ar.L	Xalvobin	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Suécia	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabine Fair-Med	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabine Fair-Med	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabin Fresenius Kabi	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabin Fresenius Kabi	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Meda Ab	Ancotil	Flucitosina 10mg/MI	Solução para perfusão	Via intravenosa
Suécia	Mylan Ab	Capecitalox	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Mylan Ab	Capecitalox	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Orion Corporation	Capecitabine Orion	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Orion Corporation	Capecitabine Orion	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Sandoz A/S	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Stada Arzneimittel Ag	Capecitabin Stada	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Stada Arzneimittel Ag	Capecitabin Stada	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Teva Sweden Ab	Fluorouracil Teva	Fluorouracilo 50mg/MI	Injetável	Via intravenosa
Reino Unido	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Reino Unido	Accord Healthcare Limited	Fluorouracil Accord Healthcare	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Actavis Uk Ltd.	Capecitabine Accord-Uk	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Actavis Uk Ltd.	Capecitabine Accord-Uk	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Almirall Hermal Gmbh	Actikerall	Fluorouracilo 5mgg, Ácido salicílico100mgg	Solução cutânea	Uso cutâneo
Reino Unido	Cipla (Eu) Limited	Xelcip	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Cipla (Eu) Limited	Xelcip	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd.	Capecitabine Dr. Reddy's	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd.	Capecitabine Dr. Reddy's	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabine Fair-Med	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Fairmed Healthcare Gmbh	Capecitabine Fair-Med	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabine Fresenius Kabi Oncology	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Capecitabine Fresenius Kabi Oncology	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Generics [uk] Limited	Capecitabine Mylan	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Generics [uk] Limited	Capecitabine Mylan	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited	Capecitabine Glenmark Pharmaceuticals Europe	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited	Capecitabine Glenmark Pharmaceuticals Europe	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.	Fluorouracil Hikma Farmacêutica Portugal	Fluorouracilo 50mg/MI	Solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Reino Unido	Hospira Uk Ltd	Fluorouracil Hospira Uk	Fluorouracilo 1g/20ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Reino Unido	Hospira Uk Ltd	Fluorouracil Hospira Uk	Fluorouracilo 2.5g/100ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Reino Unido	Hospira Uk Ltd	Fluorouracil Hospira Uk	Fluorouracilo 2.5g/50ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Reino Unido	Hospira Uk Ltd	Fluorouracil Hospira Uk	Fluorouracilo 250mg/10ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Reino Unido	Hospira Uk Ltd	Fluorouracil Hospira Uk	Fluorouracilo 250mg/5ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Reino Unido	Hospira Uk Ltd	Fluorouracil Hospira Uk	Fluorouracilo 500mg/10ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Reino Unido	Hospira Uk Ltd	Fluorouracil Hospira Uk	Fluorouracilo 500mg/20ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Reino Unido	Hospira Uk Ltd	Fluorouracil Hospira Uk	Fluorouracilo 5g/100ml	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa

Estado-membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/ + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh (Wedel)	Fluorouracil Medac	Fluorouracilo 25mg/ML	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Reino Unido	Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh (Wedel)	Fluorouracil Medac	Fluorouracilo 50mg/ML	Solução injetável	Via intra-arterial / via intravenosa
Reino Unido	Morningside Healthcare Ltd	Capecitabine Morningside Healthcare	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Morningside Healthcare Ltd	Capecitabine Morningside Healthcare	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Mylan Products Limited	Efudix	Fluorouracilo 5%w/W	Creme	Uso cutâneo
Reino Unido	Mylan Products Limited	Ancotil	Flucitosina 2.5g Bottle	Solução para perfusão	Via intraperitoneal / via intravenosa
Reino Unido	Sandoz Ltd	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Sandoz Ltd	Capecitabine Sandoz	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Wave Pharma Limited	Capecitabine Reliance	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Wave Pharma Limited	Capecitabine Reliance	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Zentiva Pharma Uk Limited	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 150mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Zentiva Pharma Uk Limited	Capecitabine Zentiva	Capecitabina 500mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O 5-fluorouracilo (5-FU) é um análogo da pirimidina que inibe competitivamente a enzima timidilato sintetase (TS), criando assim uma deficiência de timina e resultando na inibição da síntese do ácido desoxirribonucleico (ADN) e citotoxicidade. Também inibe, em menor grau, a formação do ácido ribonucleico (ARN). Estes efeitos são mais acentuados nas células em rápido crescimento e podem conduzir à morte celular.

A dihidropirimidina desidrogenase (DPD) é a etapa limitante da velocidade de catabolismo do 5-fluorouracilo e desempenha um papel fulcral nos padrões de eliminação do 5-fluorouracilo (e substâncias relacionadas). Por conseguinte, o tratamento de doentes com deficiência de DPD com fluorouracilo ou substâncias relacionadas pode provocar uma toxicidade grave e fatal.

Embora a deficiência de DPD seja um risco conhecido da utilização destes medicamentos e seja recomendada a realização de testes genéticos para detetar a deficiência de DPD para medicamentos utilizados em indicações oncológicas, atualmente não é obrigatório um rastreio prévio para a deficiência de DPD antes do início do tratamento.

Em 2014, o Instituto Francês do Cancro (INCA) fundou e iniciou um programa de investigação clínica hospitalar de 3 anos, o FUSAFE (2015-2017), coordenado pelo Grupo Francês de Farmacologia Clínica Oncológica (GPCO-Unicancer) e pela Rede Francesa de Farmacogenética (RNPGx). O objetivo do FUSAFE era elaborar recomendações colegiais para permitir uma prescrição segura de fluoropirimidinas, com base na deteção prévia de uma deficiência de DPD.

Em 2018, o INCA iniciou uma análise aprofundada de todos os dados disponíveis relacionados com os testes prévios para detetar uma deficiência de DPD e, em dezembro de 2018, publicou uma recomendação pormenorizada sobre os métodos mais adequados para rastrear a deficiência de DPD, tendo em conta as atuais práticas clínicas em oncologia.

Com base nestas recomendações, a agência de medicamentos francesa (ANSM) considerou que a informação do medicamento fluorouracilo sistémico e dos seus pró-fármacos (capecitabina e tegafur) não reflete os dados atuais relativos aos diferentes testes de rastreio para detetar a deficiência de DPD e, em 13 de março de 2019, a França iniciou uma consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, solicitando ao PRAC que avaliasse a necessidade de tomar medidas ao nível da UE no que se refere à deteção da deficiência de DPD (especialmente através de genotipagem e/ou fenotipagem) em doentes tratados com fluorouracilo sistémico e substâncias relacionadas com o fluorouracilo (capecitabina e tegafur) e emitisse uma recomendação sobre a manutenção, alteração, suspensão ou revogação das autorizações de introdução no mercado pertinentes.

Uma vez que o risco de exposição sistémica ao 5-fluorouracilo após a administração da formulação tópica ou após o metabolismo da flucitosina não podia ser completamente excluído, o PRAC acordou ainda, na sua reunião plenária de março de 2019, alargar o âmbito do procedimento de consulta a fim de incluir estes medicamentos na análise.

O PRAC adotou uma recomendação, em 12 de março de 2020, que foi em seguida analisada pelo CHMP, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O 5-fluorouracilo parentérico e as substâncias relacionadas, como a capecitabina e o tegafur, são fluoropirimidinas sistémicas amplamente utilizadas em oncologia como base de uma grande parte dos regimes de quimioterapia atuais para tratar um vasto espectro de cancros.

O 5-fluorouracilo também está disponível em formulações tópicas para o tratamento de queratose actínica hiperqueratótica ligeiramente palpável e/ou moderadamente espessa (grau I/II) em doentes adultos imunocompetentes, bem como para o tratamento de verrugas (5-fluorouracilo, solução a 0,5 %), ou de lesões cutâneas pré-malignas e malignas superficiais, queratoses, incluindo formas senis, actínicas e arsénicas, queratoacantoma, doença de Bowen e carcinoma superficial de células basais (5-FU, creme a 5 %).

A flucitosina (5-FC), outro pró-fármaco do 5-fluorouracilo, é especificamente indicada para infeções fúngicas sistémicas graves com agentes patogénicos suscetíveis.

A DPD é a principal enzima metabolizante do 5-fluorouracilo (80-85 % da depuração catabólica). A sua atividade está sujeita a uma grande variabilidade, resultando num conjunto de deficiências enzimáticas possíveis, que variam desde a perda parcial à perda completa da atividade enzimática. A deficiência de DPD está parcialmente associada a polimorfismos genéticos no seu gene DPYD, mas pode também ter outras causas. A prevalência da deficiência parcial e completa de DPD em toda a população varia consoante as diferentes fontes, tendo sido estimada em cerca de 3 %-9 % e 0,01 %-0,3 %, respetivamente.

O tratamento de doentes com deficiência de DPD com 5-fluorouracilo ou substâncias relacionadas pode resultar em efeitos secundários graves e potencialmente fatais, tais como diarreia grave, estomatite, neutropenia e neurotoxicidade. A toxicidade associada às fluoropirimidinas em doentes com deficiência de DPD parece estar correlacionada com a atividade da DPD sendo as toxicidades mais fortes, muitas vezes com risco de vida ou até fatais, observadas em doentes com deficiência completa de DPD. Por conseguinte, o PRAC considera que a relação risco-benefício do 5-fluorouracilo parentérico e das substâncias relacionadas capecitabina, tegafur e flucitosina não é favorável em doentes com deficiência completa de DPD e, portanto, estes medicamentos devem ser contraindicados em doentes com uma deficiência completa de DPD conhecida.

A situação clínica em caso de perda parcial da atividade da DPD é menos clara. A deficiência parcial de DPD está também associada a um risco acrescido de toxicidade grave, mas na ausência de um tratamento alternativo adequado, os doentes podem ser tratados com precaução. Poderá ser considerada uma redução da dose.

Para avaliar os métodos para identificar os doentes com deficiência parcial ou completa de DPD antes do tratamento e para atenuar o risco de toxicidade grave ou potencialmente fatal, o PRAC considerou os dados apresentados durante a consulta pelos titulares da autorização de introdução no mercado dos medicamentos em causa em relação ao risco de toxicidade associado à deficiência de dihidropirimidina desidrogenase (DPD) e aos diferentes métodos de rastreio atualmente disponíveis para identificar os doentes com deficiência de DPD, bem como uma análise dos dados do EudraVigilance da EMA e de intervenções de terceiros. O PRAC também levou em consideração o resultado de uma consulta com o grupo consultivo científico de Oncologia e o grupo de trabalho de Farmacogenómica da EMA.

A identificação dos doentes com deficiência completa e parcial de DPD pode orientar a decisão sobre quem não deve ser tratado com fluoropirimidinas e quem deve ser tratado com uma dose reduzida, devido ao seu risco acrescido de toxicidade grave ou potencialmente fatal. A genotipagem e a fenotipagem são, até à data, consideradas os melhores métodos disponíveis para a identificação dos doentes com deficiências de DPD, mas ambos os métodos apresentam algumas limitações.

A genotipagem só permite identificar as deficiências de DPD associadas às variantes do DPYD testadas, embora se afigure que outras variantes do DPYD raras ou desconhecidas, ou fatores não genéticos, também possam estar envolvidos na redução da atividade da DPD. Além disso, o genótipo DPYD e a atividade da DPD estão apenas moderadamente correlacionados. Foi demonstrado que vários doentes com genótipo DPYD heterozigótico apresentam uma atividade normal da DPD e, por conseguinte,

podem ser diagnosticados como falsos positivos. No entanto, entre os métodos de rastreio de DPD disponíveis, a genotipagem é a técnica mais fácil de executar, mais robusta e mais bem implementada.

A fenotipagem de DPD pode superar estes desafios através da medição direta do substrato endógeno da DPD, o uracilo (U). No entanto, existem incertezas quanto aos valores-limite de uracilo que definem a deficiência completa e parcial de DPD, pois estes não foram validados prospectivamente. Além disso, faltam dados sólidos sobre a segurança e a eficácia de dosagem adaptativa após os resultados de um teste de fenotipagem de DPD.

Na ausência de dados que comparem os dois métodos, o PRAC propôs que ambos fossem incluídos no RCM como abordagens possíveis para identificar os doentes com deficiência de DPD.

Os testes para mutações raras do gene DPYD antes do tratamento podem identificar doentes com deficiência de DPD.

As quatro variantes do DPYD c.1905+1G>A [também conhecidas como DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3 podem causar a redução ou ausência completa da atividade enzimática da DPD. Outras variantes raras podem também estar associadas a um risco acrescido de toxicidade grave ou potencialmente fatal. Os doentes com determinadas variantes heterozigóticas do DPYD (incluindo variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) apresentam um risco acrescido de toxicidade grave quando tratados com fluoropirimidinas. Sabe-se que certas mutações homozigóticas e heterozigóticas compostas no locus do gene DPYD (por exemplo, combinações das quatro variantes com, pelo menos, um alelo de c.1905+1G>A ou c.1679T>G) causam a ausência completa ou quase completa da atividade enzimática da DPD.

A frequência do genótipo heterozigótico c.1905+1G>A no gene DPYD em doentes caucasianos é de cerca de 1 %, 1,1 % para c.2846A>T, 2,6-6,3 % para as variantes c.1236G>A/HapB3 e 0,07 a 0,1 % para c.1679T>G. Os dados sobre a frequência das quatro variantes do DPYD noutras populações não caucasianas são limitados. Atualmente, as quatro variantes do DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) são consideradas praticamente ausentes nas populações de origem africana (afro-americana) ou asiática.

Entre os vários métodos de fenotipagem investigados até à data, a medição dos níveis de uracilo no sangue foi identificada como o método com maior utilidade clínica. Para a caracterização fenotípica da deficiência de DPD, recomenda-se a medição dos níveis do substrato endógeno de DPD, o uracilo (U), no sangue antes do tratamento. Concentrações elevadas de uracilo antes do tratamento estão associadas a um risco acrescido de toxicidade. Apesar das incertezas sobre os valores-limite de uracilo que definem uma deficiência completa e parcial de DPD, níveis de uracilo no sangue ≥ 16 ng/ml e < 150 ng/ml devem ser considerados indicativos de uma deficiência parcial de DPD e associados a um risco acrescido de toxicidade das fluoropirimidinas. Um nível de uracilo no sangue ≥ 150 ng/ml deve ser considerado indicativo de deficiência completa de DPD e associado a um risco de toxicidade das fluoropirimidinas potencialmente fatal ou fatal. Ainda é necessária mais investigação para caracterizar melhor os valores-limite para a deficiência de DPD e o ajuste ideal da dose correspondente.

Além do teste preventivo de DPD, a monitorização terapêutica do fármaco (*therapeutic drug monitoring*, TDM) dos níveis de 5-fluorouracilo no sangue é uma estratégia recomendada para otimizar a dosagem de 5-fluorouracilo. No caso dos doentes tratados com 5-fluorouracilo (IV), a TDM pode, por conseguinte, constituir um método complementar valioso para os métodos de deteção prévia de deficiência de DPD, tais como a fenotipagem ou a genotipagem, e ultrapassar as limitações do conhecimento sobre a segurança e eficácia de uma dose reduzida. A combinação de fenotipagem ou genotipagem prévia com a TDM pode melhorar a relação risco-benefício da terapêutica à base de 5-fluorouracilo. Por conseguinte, são incluídas informações sobre a TDM no RCM dos medicamentos que

contêm 5-fluorouracilo (IV). A TDM não é considerada útil para os doentes tratados com capecitabina, pois a exposição sistémica à capecitabina e aos metabolitos da capecitabina no plasma parece ser pouco preditiva da segurança e eficácia.

As novas recomendações para os testes de DPD antes do tratamento são consideradas uma alteração importante da prática atual em relação aos medicamentos e devem ser comunicadas aos profissionais de saúde relevantes através de comunicação direta.

O tratamento ideal dos doentes com deficiência parcial de DPD, bem como a melhor metodologia de teste para identificar os doentes em risco acrescido de toxicidade grave, permanece incerto e deve ser explorado de forma mais aprofundada. Os titulares das AIM e outras partes interessadas relevantes, incluindo o meio académico, são incentivados a realizar mais investigação centrada nas atuais lacunas e incertezas de conhecimento, incluindo nomeadamente o método de teste ideal para identificar os doentes em risco de toxicidade grave associada à DPD, a dose ideal para doentes com teste positivo para deficiência parcial de DPD, o resultado clínico em termos de eficácia (OS, PFS) e a segurança (frequência de toxicidade de grau ≥ 3) em doentes com deficiência parcial de DPD, a robustez dos valores-limite propostos mais elevados (>150 ng/ml) e mais baixos (≤ 16 ng/ml) para a uracilemia para discriminar doentes com atividade normal, deficiência parcial e deficiência completa de DPD, e a implementação da recomendação para rastrear doentes com deficiência de DPD e de utilizar TDM nos diferentes Estados-Membros da UE.

Ao contrário da exposição às fluoropirimidinas no cancro, a disponibilidade sistémica do 5-fluorouracilo é geralmente muito baixa após a aplicação tópica. Nos doentes tratados com a formulação de fluorouracilo a 5 %, com concentrações plasmáticas mensuráveis de 5-fluorouracilo e dados pontuais suficientes para o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos, a AUC variou de 14,507 a 37,518 ng-h/ml, ou seja, 100-1000 vezes abaixo da AUC recomendada para a terapêutica oncológica à base de fluoropirimidinas. Por conseguinte, a relação risco-benefício das formulações de 5-fluorouracilo tópico em todas as indicações autorizadas permanece inalterada e não é necessário o teste de DPD antes do tratamento para os doentes tratados com 5-fluorouracilo tópico. No entanto, o PRAC considerou que, para estes medicamentos, a informação do medicamento deve conter informações que possam refletir o baixo risco para os doentes com deficiência de DPD e o risco potencialmente mais elevado em caso de exposição sistémica.

O fluorouracilo é um metabolito da flucitosina. A DPD é uma enzima essencial envolvida no metabolismo e na eliminação do fluorouracilo e, embora apenas uma pequena quantidade de flucitosina seja metabolizada em fluorouracilo, o risco de toxicidade grave induzida por fluorouracilo devido à deficiência de DPD não pode ser completamente excluído. Nessa base, o PRAC considerou que a flucitosina não deve ser utilizada em doentes com uma deficiência completa de DPD conhecida. Além disso, pode ser considerada a determinação da atividade da DPD quando se confirmar ou se suspeitar da toxicidade do medicamento. Em caso de suspeita de toxicidade do fármaco, deve ser ponderada a interrupção do tratamento. O PRAC recomendou que esta informação seja comunicada aos profissionais de saúde relevantes através de comunicação direta. Uma vez que as infeções fúngicas devem ser tratadas rapidamente, não é adequado atrasar o início do tratamento com flucitosina e, por conseguinte, não é necessário efetuar um teste de DPD antes do tratamento.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, relativo aos medicamentos contendo 5-fluorouracilo e substâncias associadas.

- O PRAC considerou a totalidade dos dados apresentados durante esta revisão em relação ao risco de toxicidade associado à deficiência de dihidropirimidina desidrogenase (DPD) e aos diferentes métodos de rastreio atualmente disponíveis para identificar os doentes com deficiência de DPD. Estes dados incluíram as respostas apresentadas por escrito pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, uma análise dos dados do EudraVigilance da EMA, intervenções de terceiros, bem como o resultado da consulta com o grupo consultivo científico de Oncologia e com o grupo de trabalho de Farmacogenómica da EMA.
- O PRAC confirmou os conhecimentos atuais de que a utilização de 5-fluorouracilo para uso sistémico e de substâncias relacionadas em doentes com deficiência de DPD está associada a um maior risco de toxicidade.
- O PRAC concluiu que a relação risco-benefício do 5-fluorouracilo (IV) e das substâncias relacionadas capecitabina, tegafur e flucitosina é negativa em doentes com deficiência completa de DPD, e confirmou que estes medicamentos devem ser contraindicados em doentes com uma deficiência completa de DPD conhecida. O PRAC também concluiu que os doentes com deficiência parcial de DPD devem ser tratados com uma dose inicial ajustada.
- Para minimizar o risco de toxicidade acrescida, o PRAC recomendou que o teste de deficiência de DPD seja efetuado antes do início do tratamento. O PRAC considerou os testes de genotipagem e a fenotipagem através da avaliação dos níveis de uracilo no sangue como sendo atualmente os métodos mais adequados para identificar os doentes com deficiência de DPD. Embora ambos os métodos tenham limitações, o PRAC concordou que a informação dos medicamentos contendo 5-fluorouracilo (IV), capecitabina e tegafur deve fornecer informações sobre estas duas metodologias de teste, juntamente com uma recomendação para considerar as orientações clínicas aplicáveis.
- Para os doentes que necessitam de tratamento com flucitosina, o PRAC considerou que o teste de DPD antes do tratamento não seria compatível com a necessidade de tratamento imediato exigido para as infeções fúngicas sistémicas e, por conseguinte, concordou que não é necessário efetuar testes antes do tratamento para deteção da deficiência de DPD.
- Tendo em conta a baixa disponibilidade sistémica do 5-fluorouracilo após a aplicação tópica, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício das formulações tópicas de 5-fluorouracilo se mantém inalterada em todas as indicações autorizadas, mas que as informações sobre o risco de toxicidade em doentes com deficiência de DPD em caso de exposição sistémica devem ser introduzidas na informação do medicamento.
- O PRAC também aprovou comunicações dirigidas aos profissionais de saúde (DHPC), assim como os calendários para a sua distribuição.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação risco-benefício do 5-fluorouracilo e das substâncias relacionadas capecitabina, flucitosina e tegafur permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Consequentemente, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm 5-fluorouracilo ou substâncias relacionadas capecitabina, flucitosina e tegafur.

Parecer do CHMP

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

Anexo III

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

Nota:

Estas alterações às secções relevantes da informação do medicamento são o resultado do procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento poderá ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de Referência, conforme apropriado, de acordo com os procedimentos descritos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/CE.

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

[A informação do medicamento existente deverá ser alterada (inserção, substituição ou eliminação, conforme apropriado] para refletir o texto acordado, conforme fornecido a seguir]

A - Medicamentos que contenham 5-fluorouracilo (via intravenosa), capecitabina e tegafur:

Resumo das Características do Medicamento

[A informação existente respeitante à deficiência de DPD nas secções 4.3 e 4.4 deverá ser substituída pelo seguinte]

4.3 Contraindicações

[Esta secção deve incluir o seguinte texto]

Deficiência completa conhecida da dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (ver secção 4.4),

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[Deverá ser <acrescentada> <revista> a advertência da seguinte forma:

Deficiência da dihidropirimidina desidrogenase (DPD):

A atividade da DPD é limitante da velocidade do catabolismo do 5-fluorouracilo (ver secção 5.2). Os doentes com deficiência da DPD estão, portanto, em risco acrescido de toxicidade relacionada com as fluoropirimidinas, incluindo, por exemplo, estomatite, diarreia, inflamação das mucosas, neutropenia e neurotoxicidade.

A toxicidade relacionada com a deficiência da DPD ocorre, geralmente, durante o primeiro ciclo do tratamento ou após um aumento da dose.

Deficiência completa da DPD

A deficiência completa da DPD é rara (0,01-0,5% de caucasianos). Os doentes com deficiência completa da DPD estão em alto risco de toxicidade com risco de vida ou fatal, e não podem ser tratados com [Nome de fantasia] (ver secção 4.3).

Deficiência parcial da DPD

Calcula-se que a deficiência parcial da DPD afeta 3-9% da população caucasiana. Os doentes com deficiência parcial da DPD estão em risco acrescido de toxicidade grave e com potencial risco de vida. Deve considerar-se a redução da dose inicial para limitar esta toxicidade. Deve considerar-se a deficiência da DPD como um parâmetro a ser tido em conta ao efetuar-se a redução da dose, juntamente com outras determinações de rotina. A redução da dose inicial pode ter um impacto na eficácia do tratamento. Na ausência de toxicidade grave, podem aumentar-se as doses subsequentes sob monitorização cuidadosa.

Testes para deteção da deficiência da DPD

Recomenda-se a realização de testes do fenótipo e/ou genótipo antes do início do tratamento com [Nome de fantasia] apesar das incertezas respeitantes às metodologias ótimas dos testes pré-tratamento. Deve ter-se em consideração as normas de orientação clínicas aplicáveis.

Caracterização genotípica da deficiência da DPD

Os testes pré-tratamento para detecção de mutações raras do gene DPYD podem identificar doentes com deficiência da DPD.

As quatro variantes do DPYD, c.1905+1G>A [também conhecida por DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3, podem causar a ausência completa ou a redução da atividade enzimática da DPD. Outras variantes raras também podem estar associadas a um risco acrescido de toxicidade grave ou com risco de vida.

Sabe-se que certas mutações homocigóticas e certas mutações heterocigóticas compostas no locus do gene DPYD (p.ex., combinações das quatro variantes com pelo menos um alelo de c.1905+1G>A ou c.1679T>G) causam a ausência completa ou quase completa da atividade enzimática da DPD.

Os doentes com certas variantes heterocigóticas de DPYD (incluindo as variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) têm um maior risco de toxicidade grave quando tratados com fluoropirimidinas.

A frequência do genótipo heterocigótico c.1905+1G>A no gene DPYD em doentes caucasianos é de cerca de 1%, 1,1% na variante c.2846A>T, 2,6-6,3% na variante c.1236G>A/HapB3 e de 0,07 a 0,1% na variante c.1679T>G.

Os dados sobre a frequência das quatro variante de DPYD nas outras populações além da caucasiana, são limitados. Presentemente, considera-se que as quatro variantes de DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) estão praticamente ausentes nas populações de origem africana (-americana) ou asiática.

Caracterização fenotípica da deficiência da DPD

Para a caracterização fenotípica da deficiência da DPD, recomenda-se a determinação dos níveis sanguíneos pré-terapêuticos do substrato uracilo (U) endógeno da DPG no plasma.

Concentrações elevadas no pré-tratamento de uracilo estão associadas a um risco acrescido de toxicidade. Apesar da incerteza no que respeita aos limiares de uracilo definirem a deficiência completa ou parcial da DPD, deve considerar-se que um nível de uracilo no sangue ≥ 16 ng/ml e < 150 ng/ml é indicativo de deficiência parcial da DPD e que está associado a um risco acrescido de toxicidade pelas fluoropirimidinas. Deve considerar-se que um nível de uracilo no sangue ≥ 150 ng/ml é indicativo de deficiência completa da DPD e que está associado a um risco acrescido com risco de vida ou fatal de toxicidade pelas fluoropirimidinas.

[O texto seguinte também deverá ser introduzido apenas para medicamentos que contenham 5-fluorouracilo (via intravenosa)]

Monitorização terapêutica de medicamentos (TDM) com 5-fluorouracilo

A TDM do 5-fluorouracilo pode melhorar os resultados clínicos em doentes medicados com perfusões de 5-fluorouracilo reduzindo as toxicidades e melhorando a eficácia. A AUC é suposta variar entre 20 e 30 mg x h/l.

Folheto Informativo

[A informação existente respeitante à deficiência de DPD deverá ser substituída pelo seguinte]

Secção 2 O que precisa de saber antes de utilizar [Nome de fantasia]

Não utilize [Nome de fantasia]:

- se souber que não tem qualquer atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (deficiência completa da DPD).

Advertências e precauções

[Esta secção deve incluir o seguinte texto]

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar [Nome de fantasia]

- se souber que tem uma deficiência parcial na atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD)
- se tem um familiar com uma deficiência parcial ou completa da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD)

Deficiência da DPD: A deficiência da DPD é uma doença genética, que normalmente não está associada a problemas de saúde, exceto se tomar certos medicamentos. Se tiver uma deficiência da DPD e tomar [Nome de fantasia], tem um risco aumentado de efeitos secundários graves (listados na secção 4. Efeitos secundários possíveis). Recomenda-se que seja submetido a um teste para deteção da deficiência da DPD antes do início do tratamento. Se não tiver nenhuma atividade da enzima não deve tomar [Nome de fantasia]. Se tiver uma atividade reduzida da enzima (deficiência parcial), o seu médico poderá receitar uma dose mais baixa. Se tiver resultados negativos do teste da deficiência da DPD, podem ainda ocorrer efeitos secundários graves com risco de vida.

Secção 4. Efeitos secundários possíveis

[Para medicamentos contendo capecitabina acrescentar a seguir o parágrafo seguinte:

Se identificados numa fase inicial, estes efeitos secundários geralmente melhoram nos 2 a 3 dias após a interrupção do tratamento. No entanto, se estes efeitos secundários persistirem contacte imediatamente o seu médico. O seu médico pode dizer-lhe para recomeçar o tratamento com uma dose mais baixa.

No caso de medicamentos que não estão alinhados com Xeloda, deverá ser acrescentada a declaração após "pare imediatamente de tomar [Nome de fantasia]..."

Se ocorrerem estomatite (feridas na sua boca e/ou garganta), inflamação das mucosas, diarreia, neutropenia (maior risco de infeções) ou neurotoxicidade durante o primeiro ciclo do tratamento, poderá estar presente uma deficiência da DPD, (ver a secção 2: "Advertências e precauções").

B - Medicamentos que contêm 5-fluorouracilo (5%) (uso cutâneo)

Resumo das Características do Medicamento

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[A informação existente respeitante à deficiência de DPD nas secção 4.4 deverá ser substituída pelo seguinte]

É improvável uma toxicidade sistémica significativa do medicamento por absorção percutânea de fluorouracilo quando [Nome de fantasia] é administrado de acordo com a informação de prescrição aprovada. Contudo, a sua probabilidade aumenta se o medicamento for utilizado em áreas da pele nas quais a função de barreira está comprometida (p. ex., cortes), se o medicamento for aplicado sob um

penso oclusivo e/ou em indivíduos com deficiência de dihidropirimidina desidrogenase (DPD). A DPD é uma enzima essencial envolvida na metabolização e eliminação do fluorouracilo. Pode considerar-se a determinação da atividade da DPD sempre que a toxicidade sistêmica do medicamento for confirmada ou suspeita. Foram feitas notificações de maior toxicidade em doentes que têm uma atividade reduzida da enzima dihidropirimidina desidrogenase. No caso de suspeita de toxicidade sistêmica do medicamento, o tratamento com [Nome de fantasia] deve ser suspenso.

Folheto Informativo

Secção 2 **O que precisa de saber antes de tomar [NOME DO PRODUTO]**

Advertências e precauções

[A informação existente respeitante à deficiência de DPD deverá ser substituída pelo seguinte]

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar [Nome de fantasia]

- se souber que tem diminuição ou ausência da atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (deficiência parcial ou completa de DPD).

C - Medicamentos que contêm 0.5-fluorouracilo (5%) (uso cutâneo)

Resumo das Características do Medicamento

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[A informação existente respeitante à deficiência de DPD nas secção 4.4 deverá ser substituída pelo seguinte]

A enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) desempenha um papel importante na decomposição do fluorouracilo. A inibição, deficiência ou diminuição da atividade desta enzima pode resultar na acumulação de fluorouracilo. Contudo, como a absorção percutânea de fluorouracilo é desprezável quando [Nome de fantasia] é administrado de acordo com a informação de prescrição aprovada, não se antecipam diferenças no perfil de segurança de [Nome de fantasia] nesta subpopulação e não se consideram necessários ajustes posológicos.

Folheto Informativo

Secção 2. **O que precisa de saber antes de tomar [Nome de fantasia]**

Advertências e precauções

[A informação existente respeitante à deficiência de DPD deverá ser substituída pelo seguinte]

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar [Nome de fantasia]

- se souber que não tem qualquer atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (deficiência completa de DPD).

D – Medicamentos que contêm flucitosina

Resumo das Características do Medicamento

[A informação existente relativa à deficiência de DPD nas secções 4.3 e 4.4 deverá ser substituída pelo seguinte]

Secção 4.3 Contra-indicações

Deficiência completa conhecida de dihidropirimidina desidrogenase (DPD).

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deficiência da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD)

O 5-fluorouracilo é um metabolito da flucitosina. A DPD é uma enzima essencial envolvida no metabolismo e eliminação do 5-fluorouracilo. Portanto, o risco de toxicidade grave pelo medicamento aumenta sempre que [Nome de fantasia] for utilizado em indivíduos com deficiência de dihidropirimidina desidrogenase (DPD).

Pode considerar-se a determinação da atividade da DPD sempre que a toxicidade do medicamento for confirmada ou suspeita. No caso de suspeita de toxicidade do medicamento, deve ter-se em consideração a suspensão do tratamento com [Nome de fantasia].

Folheto Informativo

Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar [Nome de fantasia]

[A informação existente relativa à deficiência de DPD deverá ser substituída pelo seguinte]

Não tome [Nome de fantasia] se souber que não tem qualquer atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (deficiência completa de DPD).