

27. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fluorouracil ”Paranova”, creme (Paranova)**

**0. D.SP.NR.**

31156

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fluorouracil ”Paranova”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert gram creme indeholder 40,0 mg fluorouracil (5-FU).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Butylhydroxytoluen (E321) (2,0 mg/g)

Cetylalkohol (20,0 mg/g)

Methylparahydroxybenzoat (E218) (1,8 mg/g)

Propylparahydroxybenzoat (0,2 mg/g)

Jordnødolie, renset (100,0 mg/g)

Stearylalkohol (20,0 mg/g)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Creme (Paranova)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fluorouracil ”Paranova” er indiceret til topikal behandling af ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose (Olsen-grad I og II) i ansigtet, på ørerne og/eller i hovedbunden hos voksne.

**4.2 Dosering og administrering**

Dosering

Fluorouracil ”Paranova” skal påføres en gang daglig i en mængde, der er tilstrækkelig til at dække hele området med aktinisk hud i ansigtet og/eller på ørerne og/eller i hovedbunden, hvor der er identificeret AK-læsioner, med en tynd film. Lægemidlet masseres nænsomt og jævnt ind i huden med fingerspidserne.

I forbindelse med vurdering af behandlingsmuligheder for tilbagevendende læsioner bør det tages i betragtning, at der ikke er udført formelle vurderinger af gentaget behandling med Fluorouracil ”Paranova” i tilfælde af recidiv. I kliniske studier var intervallet mellem den første behandling og genbehandling med Fluorouracil ”Paranova” mellem 7 og 13 måneder (middelværdi: 9,4 måneder). Det er op til den behandlende læge at træffe beslutning om antallet af gentagne behandlinger med Fluorouracil ”Paranova”.

Behandlingsvarighed

Fluorouracil ”Paranova” bør anvendes i en periode på 4 uger, afhængigt af tolerans.

5-FU’s farmakologiske virkning på dysplastiske AK-celler er forbundet med udvikling af et inflammatorisk respons. Den kliniske manifestation af responset er kendetegnet ved lokale hudreaktioner, herunder erytem, hudafskalning, skorpedannelse, pruritus, svie, ødemer og erosioner (se pkt. 4.8). Disse lokale reaktioner er primært af mild til moderat grad og topper efter 4 ugers behandling. De er forbigående og forsvinder inden for 2-4 uger efter ophør af behandlingen (se også pkt. 4.4 vedrørende det normale responsmønster).

I tilfælde af svære gener under behandlingen eller hudreaktioner, der varer mere end 4 uger, bør der tilbydes symptomatisk behandling (såsom blødgørende middel eller topikale kortikosteroider).

Den terapeutiske virkning kan vurderes cirka 4 uger efter behandlingsophør.

**Administration**

Behandlingsområderne skal vaskes, skylles og tørres inden påføring af Fluorouracil ”Paranova”.

Hænderne skal vaskes grundigt efter påføring af Fluorouracil ”Paranova” creme (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Fluorouracil ”Paranova” i den pædiatriske population. Der foreligger ingen data fra den pædiatriske population, eftersom børn ikke har aktinisk keratose.

*Geriatrisk population*

Der er ikke udført specifikke geriatriske studier. Vurderet ud fra resultaterne af de kliniske studier er det ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre (65 år og derover) (se pkt. 5.1).

*Nedsat lever- og nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

**4.3 Kontraindikationer**

Fluorouracil ”Paranova” er kontraindiceret:

* Hos patienter med overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Hos patienter med allergi over for jordnødder eller soja (se pkt. 6.1).
* Under graviditet (se pkt. 4.6).
* Under amning (se pkt. 4.6).
* Ved samtidig administration af brivudin, sorivudin og analoger, da de kan medføre en betydelig stigning i plasmaniveauet af 5-FU og deraf følgende toksicitet. De antivirale nukleosidanaloger brivudin og sorivudin er potente hæmmere af dihydropyrimidindehydrogenase (DPD), som er et 5-FU-metaboliserende enzym (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Fluorouracil ”Paranova” må ikke anvendes direkte i øjnene, næsen, munden eller andre slimhinder, da der kan opstå irritation, lokal inflammation og ulceration.

Fluorouracil ”Paranova” bør ikke anvendes på åbne sår eller beskadiget hud, hvor hudbarrieren er kompromitteret.

Det normale responsmønster omfatter: en indledende inflammatorisk fase (som typisk er kendetegnet ved erytem, som kan blive voldsomt og skjoldet), en apoptotisk fase (kendetegnet ved huderosion) og endelig opheling (indtræden af epitelisation). De kliniske tegn på respons indtræder sig som regel i den anden uge af behandlingen. Undertiden kan disse virkninger ved behandlingen dog optræde i sværere grad (se pkt. 4.8). I tilfælde af svære gener under behandlingen eller hudreaktioner, der varer mere end 4 uger, bør der tilbydes symptomatisk behandling (såsom blødgørende middel eller topikale kortikosteroider) (se pkt. 4.2).

Okklusionsbandager kan øge inflammatoriske hudreaktioner.

Oftalmiske bivirkninger

Der er set sygdomme i cornea og conjunctiva med topikalt 5-FU. Påføring i det periokulære område skal undgås. For at undgå overførsel af lægemidlet til øjne og/eller kontaktlinser og til det periokulære område under og efter påføring skal patienterne vaske hænder efter påføring af Fluorouracil ”Paranova”. I tilfælde af utilsigtet eksponering skal patienten skylle øjet/øjnene med rigelige mængder vand.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret om kontaktdermatitis (forsinket overfølsomhedsreaktion) med topikale 5-FU-lægemidler. Der bør rettes mistanke om forsinket overfølsomhed i tilfælde af svær pruritus eller eksem på administrationsstedet eller på et fjernområde.

Selvom risikoen for en forsinket overfølsomhedsreaktion på 5-FU eksisterer, kan epikutantest til bekræftelse af overfølsomhed være inkonklusive.

Fotosensitivitet

Topikalt 5-FU er forbundet med fotosensitivitetsreaktioner. Eksponering for ultraviolette stråler, herunder sollys, lysterapilamper og solarier, bør undgås under behandlingen med Fluorouracil ”Paranova”.

Dihydropyrimidin dehydrogenase-mangel (DPD-mangel)

Signifikant systemisk lægemiddeltoksicitet er usandsynlig via perkutan absorption af fluoruracil, når Fluorouracil ”Paranova” administreres, i henhold til den godkendte produktinformation. Dog øges sandsynligheden for dette, hvis produktet bruges på hudområder, hvor barrierefunktionen er nedsat (f.eks. sår), hvis produktet påføres under en okklusionsbandage og/eller hos personer meddihydropyrimidindehydrogenase (DPD) mangel. DPD er et nøgleenzyme, der er involveret i metabolisme og elimination af fluorouracil. Bestemmelse af DPD-aktivitet kan overvejes, når systemisk lægemiddeltoksicitet bekræftes eller mistænkes. Der er rapporteret om øget toksicitet hos patienter, der har nedsat aktivitet af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase. I tilfælde af mistanke om systemisk lægemiddeltoksicitet skal behandling med Fluorouracil ”Paranova” stoppes.

Patienter med påvist DPD-mangel bør monitoreres nøje for tegn og symptomer på systemisk toksicitet under behandling med topikal 5-FU.

Der bør være et mellemrum på mindst fire uger mellem administration af brivudin eller sorivudin (antivirale nukleosidanaloger) og topikal kutan administration af Fluorouracil ”Paranova”.

Fluorouracil ”Paranova” indeholder:

* Butylhydroxytoluen (E321), som kan give lokalt hududslæt (f.eks. kontakteksem) og irritation af øjne og slimhinder.
* Cetylalkohol og stearylalkohol, som kan give lokalt hududslæt (f.eks. kontakteksem).
* Methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat, som kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

De antivirale nukleosidanaloger brivudin og sorivudin er potente hæmmere af DPD, som er et 5-FU-metaboliserende enzym (se pkt. 4.4). Samtidig brug af disse lægemidler og Fluorouracil ”Paranova” er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af topikal 5-FU til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist, at 5-FU er teratogent (se pkt. 5.3).

Den potentielle risiko for mennesker er ikke klarlagt, og derfor må Fluorouracil ”Paranova” ikke anvendes under graviditeten (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder bør undgå at blive gravide under topikal 5-FU-behandling og bør anvende sikker kontraception under behandlingen med 5-FU. Hvis en patient bliver gravid, bør hun rådgives om barnets risiko for bivirkninger ved behandlingen, og genetisk rådgivning er tilrådelig.

Amning

Der foreligger ingen oplysninger om udskillelse af 5-FU i mælken. Dyreforsøg har vist, at 5-FU er teratogent (se pkt. 5.3). En risiko for børn, der bliver ammet, kan ikke udelukkes. Derfor må kvinder, der ammer, ikke anvende Fluorouracil ”Paranova” (se pkt. 4.3) Hvis behandling er absolut nødvendig hos en kvinde, der ammer, skal amning ophøre.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data fra mennesker om indvirkningen af topikalt 5-FU på fertiliteten.

I forsøg med systemisk 5-FU hos diverse arter blev der set nedsat fertilitet og reproduktionsevne. Brug af topikalt 5-FU kan nedsætte den kvindelige og mandlige fertilitet. Det frarådes at anvende topikalt 5-FU hos kvinder og mænd, der forsøger at få et barn.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Det er usandsynligt, at behandlingen vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner ved brug i overensstemmelse med doseringsvejledningen.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger hos forsøgsdeltagere, der blev behandlet med Fluorouracil ”Paranova” i de primære kliniske studier, var reaktioner på administrationsstedet. Der blev foretaget en evaluering af tolerabiliteten på administrationsstedet i de primære kliniske studier (se pkt. 5.1). Lokale tolerabilitetsrelaterede reaktioner, der var forbundet med den farmakologiske virkning af 5-FU, omfattede erytem, hudafskalning/tør hud, ødemer, skorpedannelse, erosioner, svie/brænden og pruritus med en forekomst på 62 % til 99 % alt efter symptom. Disse lokale reaktioner forekom i mild grad med en hyppighed på 17 % til 37 % alt efter symptom, i moderat grad med en hyppighed på 22 % til 44 % alt efter symptom og i svær grad med en hyppighed på 6 % til 38 % alt efter symptom. De var forbigående og toppede efter 4 uger og forsvandt inden for 2-4 uger efter ophør af behandlingen (se også pkt. 4.4 vedrørende det normale responsmønster).

Udover reaktioner på administrationsstedet blev der rapporteret om insomni, nasale gener, faryngitis, kvalme, periorbitale ødemer, impetigo, udslæt og blæredannelse på læben med en hyppighed under 1 %.

Bivirkningstabel

De bivirkninger, der er indberettet hos AK-patienter, der blev behandlet med Fluorouracil ”Paranova” en gang daglig i 4 uger i de primære kliniske studier, og i spontane indberetninger, er angivet i nedenstående tabel.

Bivirkningernes hyppighed er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Impetigo  Faryngitis |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomheds-reaktioner |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Insomni |  |
| **Øjne** | Øjenirritation | Hævelse af øjet  Øget tåresekretion |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Nasale gener |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Blæredannelse på læben  Kvalme |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Periorbitalt ødem  Udslæt |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Symptomer på administrationsstedet:  - irritation  - smerter  - reaktion  - erytem  - pruritus  - inflammation  - ødem | Symptomer på administrationsstedet:  - blødning  - erosion  - dermatitis  - ubehag  - tørhed  - paræstesi  - fotosensitivitets- reaktion |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Overfølsomhedsreaktioner*

Selvom der ikke er indberettet nogen tilfælde i de primære kliniske studier med Fluorouracil ”Paranova”, er der rapporteret om allergisk kontaktdermatitis (forsinket overfølsomhedsreaktion) med topikale 5-FU-lægemidler og med Fluorouracil ”Paranova” efter den første markedsføringstilladelse.

*Fotosensitivitet*

Topikalt 5-FU er forbundet med fotosensitivitetsreaktioner, herunder svær solskoldning. Der blev indberettet en fotosensitivitetsreaktion hos en forsøgsdeltager (0,3 %) i de primære kliniske studier med Fluorouracil ”Paranova”. Det bør bemærkes, at der også blev indberettet en fotosensitivitetsreaktion hos en forsøgsdeltager i vehikelgruppen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Systemisk intoksikation med 5-FU er usandsynlig ved anvendelse på huden i henhold til anbefalingerne. Anvendelse af signifikant højere doser end anbefalet kan resultere i hyppigere og sværere bivirkninger på administrationsstedet.

Der er ikke kendskab til kliniske tilfælde af utilsigtet indtagelse af Fluorouracil ”Paranova”. Skulle det ske, kan tegnene på overdosering af 5-FU omfatte kvalme, opkastning, diarré og stomatitis.

Bloddyskrasi kan forekomme i svære tilfælde. Leukocyttallet bør kontrolleres daglig, og hvor relevant bør der iværksættes hensigtsmæssige tiltag til forebyggelse af systemiske infektioner.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Pyrimidinanaloger. ATC-kode: L 01 BC 02.

Fluorouracil ”Paranova” er et topikalt cytostatisk præparat, der udøver en gavnlig terapeutisk virkning på neoplastiske og præ-neoplastiske hudlæsioner (som ikke var synlige hidtil), mens det har mindre virkning på normale celler.

Virkningsmekanisme

Det aktive stof fluorouracil (FU) er et cytostatisk stof med antimetabolit-virkning. På grund af dets strukturelle lighed med thymin (5-methyluracil), som findes i nukleinsyrer, forhindrer FU dannelsen og udnyttelsen af thymin og hæmmer derved både DNA- og RNA-syntesen, hvilket resulterer i væksthæmning.

Klinisk virkning og sikkerhed

Fluorouracil ”Paranova”s virkning og sikkerhed er blevet evalueret i to primære, randomiserede, kontrollerede multicenterstudier (studie 1 og studie 2) hos forsøgsdeltagere med mindst 5 synlige aktiniske keratoselæsioner i ansigtet, i hovedbunden og/eller på ørerne (som ikke oversteg 1 cm). I studie 1 blev Fluorouracil ”Paranova” sammenlignet med en allerede godkendt aktiv komparator (5-FU 5 %) (to gange daglig) og en negativ placebokontrol (vehikel). Studie 2 var et placebokontrolleret studie. Anvendelsen af lægemidlet (en gang daglig i 4 uger) omfattede feltbehandling af hele området i ansigtet og/eller på ørerne og/eller i hovedbunden, hvor der var identificeret aktiniske keratoselæsioner ved baseline. En høj andel af patienterne i disse studier anvendte Fluorouracil ”Paranova” creme på et større hudområde mellem 240 cm2-961 cm2. Alle effektendepunkter blev evalueret 4 uger efter behandlingsophør. Alle forsøgsdeltagerne var kaukasiere og havde en gennemsnitsalder på cirka 68 år (33-89 år). Det gennemsnitlige antal aktiniske keratoser var 14,4 og 16,2 (studie 1) og 19,2 og 23,2 (studie 2) i henholdsvis Fluorouracil ”Paranova”- og placebogrupperne.

Som det fremgår af tabel 1, blev der påvist superioritet i forhold til vehiklet i begge studier.

I studie 1 var forskellen i ”100 % komplet remissionsrate” med Fluorouracil ”Paranova” (5-FU 4 %; en gang daglig) (54,4 %) minus aktiv komparator (5-FU 5 %; to gange daglig) (57,9 %) 3,5 % med en nedre 97,5 %-konfidensgrænse på -11,11 %. Forskellen i “75 % komplet remissionsrate”  med Fluorouracil ”Paranova” (80,5 %) minus aktiv komparator (80,2 %) var 0,3% med en nedre 97,5 %-konfidensgrænse på -5,94 % i intent-to-treat-populationen (med lignende resultater i per-protokol-populationen).

**Tabel 1: Forsøgsdeltagere med 100 % og 75 % remission af aktiniske keratoselæsioner 4 uger efter behandlingen**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | |  | Fluorouracil ”Paranova” creme  (5-FU 4 %; en gang daglig)  % (n/N) | Vehikel  % (n/N) | | Aktiv komparator (5-FU 5 %; to gange daglig) | | | |
|  | Forsøgsdeltagere med 100 % remission af aktiniske keratoselæsioner | | | | | |  |  |  |
| Studie 1 | |  | 54,4 % (192/353) | | 4,3 % (3/70) | 57,9 % (202/349) | | | |
| Studie 2 | |  | 24 % (12/50) | | 4 % (2/50) |  | | | |
|  | Forsøgsdeltagere med 75% remission af aktiniske keratoselæsioner | | | | | |  |  |  |
| Studie 1 | |  | 80,5 % (284/353) | | 7,1 % (5/70) | 80,2 % (280/349) | | | |
| Studie 2 | |  | 74 % (37/50) | | 10 % (5/50) |  | | | |

Sikkerheden ved 4 ugers behandling med Fluorouracil ”Paranova” blev vurderet op til 4 uger efter behandlingen. Størstedelen af de indberettede bivirkninger og lokale hudreaktioner var af mild til moderat sværhedsgrad og forsvandt uden sequelae.

*Tolerabilitetsvurdering*

Udover indhentningen af bivirkninger blev der udført en evaluering af tolerabiliteten på administrationsstedet ved alle besøg fra baseline til og med 4 uger efter behandlingen (se pkt. 4.8). I denne henseende blev der i de primære kliniske studier udført specifik monitorering for lokale reaktioner relateret til tolerabilitet, herunder erytem, afskalning/tør hud, ødemer, skorpedannelse, erosioner, svie/brænden og pruritus (se tabel 2 nedenfor).

**Tabel 2: Tolerabilitetsvurdering i de primære kliniske studier (hyppighed af reaktioner på administrationsstedet ved 4 ugers behandling med Fluorouracil ”Paranova” creme)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parameter** | **5-FU 4 % creme (N=369) n (%)** | | aktiv komparator  (5-FU 5%) **(N=300) n (%)** | | **5-FU 4 % vehikelcreme (N=116) n (%)** | |
| **Alle grader** | **Svær** | **Alle grader** | **Svær** | **Alle grader** | **Svær** |
| Erytem | 364 (99 %) | 139 (38 %) | 293 (98 %) | 140 (47 %) | 83 (72 %) | 0  (0 %) |
| Hudafskalning/  Tør hud | 330 (89 %) | 71 (19 %) | 260 (87 %) | 75  (25 %) | 82 (71 %) | 0  (0 %) |
| Skorpedannelse | 295 (80 %) | 67 (18 %) | 258 (86 %) | 74  (25 %) | 19 (16 %) | 0  (0 %) |
| Pruritus | 286 (78 %) | 49 (13 %) | 258 (86 %) | 66  (22 %) | 26 (22 %) | 1  (1 %) |
| Svien/  Brænden | 280 (76 %) | 69 (19 %) | 260 (87 %) | 81  (27 %) | 27 (23 %) | 0  (0 %) |
| Ødem | 230 (62 %) | 21  (6 %) | 203 (68 %) | 24  (8 %) | 3  (3 %) | 0  (0 %) |
| Erosioner | 228 (62 %) | 35  (9 %) | 199 (66 %) | 35  (12 %) | 5  (4 %) | 0  (0 %) |

*Langsigtet virkning – tilbagevendende læsioner*

Efter afslutning af de to primære kliniske studier blev de patienter, der var blevet behandlet med Fluorouracil ”Paranova”, fulgt i 12 måneder for tilbagevendende læsioner. Ud af de 184 patienter, der blev inkluderet i recidiv-analysen, var 83 (45,1 %) af patienterne stadig uden læsioner 12 måneder efter behandlingen, og 101 (54,9 %) af patienterne oplevede recidiv inden for 12 måneder.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Fluorouracil ”Paranova” i alle undergrupper af den pædiatriske population ved aktinisk keratose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Geriatrisk population

Ud af 403 forsøgsdeltagere, der blev behandlet med Fluorouracil ”Paranova” i de kliniske fase III-studier, var 204 forsøgsdeltagere 68 år eller derover, mens 199 forsøgsdeltagere var under 68 år.

Der blev ikke set nogen overordnet forskel i virkningen mellem de to grupper.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

5-FU absorberes i lav grad efter dermal administration. I et studie af den systemiske absorption af topikalt administreret Fluorouracil ”Paranova” havde 8 ud af 21 patienter udetekterbare niveauer (< 1 ng/ml) af 5-FU. Blandt de patienter, der havde detekterbare plasmaniveauer af 5-FU, blev det højeste plasmaniveau af 5-FU generelt observeret 1 time efter dosering, og den observerede maksimumkoncentration lå i området 1,1-7,4 ng/ml.

5-FU metaboliseres muligvis via de samme kataboliske eller anaboliske processer som endogen uracil. Det hastighedsbestemmende trin i metabolismen af 5-FU er omdannelse til 5-6-dihydrofluorouracil via enzymet DPD.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen eksperimentelle data om den akutte og subkroniske toksicitet af 5-FU efter topikal administration.

Ved systemisk administration af høje doser 5-FU er der set tegn på teratogene eller embryotoksiske virkninger hos mus, rotter, hamstere og aber.

Fertilitetsstudier med systemisk 5-FU hos gnavere resulterede i nedsat fertilitet hos hannerne og nedsat drægtighedsrate hos hunnerne.

5-FU inducerer ikke punktmutationer i hverken bakterie- eller pattedyrsceller *in vitro* eller *in vivo*. 5-FU inducerede kromosomafvigelser og/eller mikrokerner *in vitr*o i adskillige cellelinjer og var klastogent efter intraperitoneal eller oral administration hos mus og rotter og efter dermal administration hos mus. Der blev ikke set tegn på karcinogenicitet i adskillige studier med rotter og mus efter intravenøs eller oral administration.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Stearoylmacrogolglycerider

Butylhydroxytoluen (E321)

Cetylalkohol

Citronsyre (E330)

Glycerol (E422)

Isopropylmyristat

Methylgluceth-10

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Propylparahydroxybenzoat

Renset vand

Jordnødolie, renset

Natriumhydroxid (E524)

Dtearinsyre

Stearylalkohol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter anbrud af den indre emballage: 4 uger.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tube.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Paranova Danmark A/S

Stationsalleen 42, 1. sal

2730 Herlev

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67464

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. marts 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. februar 2024