

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Axhidrox 2,2 mg/potisk krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

glikopironij

1 g kreme vsebuje glikopironijev bromid v količini, ki ustreza 8 mg glikopironija. Z enim pritiskom na črpalko se odmeri 270 mg kreme, ki vsebuje glikopironijev bromid v količini, ki ustreza 2,2 mg glikopironija.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 21,6 mg cetil in stearilalkohola, 2,7 mg benzilalkohola in 8,1 mg propilenglikola na pritisk na črpalko.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

krema

Bela krema z leskom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Axhidrox je indicirano za topikalno zdravljenje hude primarne aksilarne hiperhidroze pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

dermalna uporaba

Zdravilo Axhidrox je namenjeno topikalni uporabi le na predelu pazduhe in na nobenem drugem delu telesa.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Axhidrox je dva pritiska na črpalko na pazduho (kar ustreza 540 mg kreme oziroma 4,4 mg glikopironija na pazduho). Po odstranitvi zraka je treba črpalko dvakrat pritisniti do konca navzdol, da se zagotovi želeni odmerek 540 mg kreme (4,4 mg glikopironija).

Prve 4 tedne zdravljenja se zdravilo Axhidrox enakomerno nanese na vsako pazduho enkrat na dan, najbolje zvečer.

Od 5. tedna dalje se pogostnost nanašanja zdravila Axhidrox lahko zmanjša na dvakrat na teden, odvisno od zmanjšanja znojenja pod pazduho.

Za ohranjanje učinka je potrebno neprekinjeno zdravljenje primarne aksilarne hiperhidroze z zdravilom Axhidrox.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Axhidrox pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Starejši

Varnost in učinkovitost zdravila Axhidrox pri starejši populaciji, stari več kot 65 let, nista bili dokazani.

Okvara ledvic

Zdravilo Axhidrox se lahko pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic uporablja v priporočenem odmerku. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo dializo, se lahko zdravilo Axhidrox uporablja le, če pričakovana korist odtehta morebitno tveganje, saj se pri tej populaciji lahko poveča sistemska izpostavljenost glikopironiju (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Glikopironij se v glavnem izloča skozi ledvice, zato večjega povečanja izpostavljenosti učinkovini pri bolnikih z okvaro jeter ni pričakovati.

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno.

Način uporabe

Priprava črpalke pred prvo uporabo

Iz večodmernega vsebnika je treba pred prvo uporabo odstraniti zrak.

Za zagotovitev celotnega začetnega odmerka je treba zrak v črpalke odstraniti na naslednji način:

- Držite črpalke pod kotom (glejte sliko) in večkrat pritisnite črpalke navzdol, dokler iz odprtine ne priteče krema na list papirja.
- Počasi pritisnite črpalke do konca navzdol še 10-krat in načrpano kremo spustite na list papirja. Papir z načrpano kremo odvrzite izključno v koš za smeti.
- Črpalke je zdaj pripravljena za uporabo. Ponovna priprava črpalke pri nadaljnji uporabi ni potrebna.



Redno nanašanje kreme

Po odstranitvi zraka se krema nanese s pomočjo pokrovčka, kot je opisano spodaj:

- Držite črpalke z eno roko, tako da je odprtina črpalke obrnjena proti odstranjenemu pokrovčku črpalke (glejte sliko).
- Dvakrat pritisnite črpalke do konca, da nanesete priporočeno količino kreme na vrh pokrovčka.
- S pomočjo pokrovčka kremo enakomerno porazdelite po eni pazduhi.
- Ponovite postopek za drugo pazduho.
- Nato zaradi varnosti takoj temeljito umijte pokrovček in roke z milom in vodo. To je pomembno, da preprečite stik kreme z nosom, očmi ali usti ter drugimi osebami (glejte poglavje 4.4).
- Označite število zdravljenj v preglednici na zunanji škatli (glejte poglavje 6).



4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;

- zdravstvena stanja, ki jih lahko poslabša antiholinergični učinek zdravila Axhidrox (npr. glavkom, paralitični ileus, nestabilnost srčno-žilnega sistema pri akutni krvavitvi, hud ulcerozni kolitis, toksični megakolon, ki je zaplet pri ulceroznem kolitisu, miastenija gravis, Sjögrenov sindrom).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Axhidrox je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo prostatično hiperplazijo, zaporo vratu sečnega mehurja ali obstoječo retencijo urina ali retencijo urina v anamnezi.

Pri teh bolnikih morajo biti zdravniki in bolniki pozorni na znake in simptome retencije urina (npr. težave pri odvajanju urina, razširjen sečni mehur), bolnikom pa je treba naročiti, naj ob pojavu katerega koli od teh znakov ali simptomov nemudoma prekinejo uporabo zdravila Axhidrox in se posvetujejo z zdravnikom.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerulne filtracije manj kot 30 ml/min/1,73 m²), vključno s tistimi s končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo dializo, se lahko zdravilo Axhidrox uporablja le, če pričakovana korist odtehta morebitno tveganje. Te bolnike je treba skrbno spremljati glede morebitnih neželenih učinkov.

Ker je povišan srčni utrip znan učinek antiholinergikov, je treba zdravilo Axhidrox uporabljati previdno pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij, kongestivnim srčnim popuščanjem, srčnimi aritmijami in hipertenzijo.

Študij pri bolnikih z motnjami delovanja krvno-možganske pregrade (npr. travmatske poškodbe možganov v preteklem letu, kemoterapija, radioterapija glave, kirurški poseg na lobanji in možganih, intravenozni uporabniki drog) niso izvedli. Ti bolniki lahko zdravilo Axhidrox uporabljajo le, če druge možnosti zdravljenja niso dovolj učinkovite.

Zdravilo Axhidrox se lahko nanaša pod pazduhe le s pokrovčkom večodmernega vsebnika in ne s prsti. Zdravilo Axhidrox še zlasti ne sme priti v oči (glejte poglavje 4.2), saj lahko glikopironij povzroči začasno razširjenje zenic in zamegljen vid. V primeru stika z usti ali nosom ni mogoče izključiti zmanjšanja nastajanja sline ali nosnih izločkov. Če oči, nos ali usta pridejo v stik s kremo, je te predele treba nemudoma izprati z veliko količino vode, da se zmanjša tveganje za lokalne neželene učinke.

Da bi preprečili neželene učinke, se je treba izogibati kožnemu stiku zdravljenega predela kože z drugimi predeli, vključno s kožo drugih oseb, in sicer je treba zdravljeni predel pokriti z oblačili (npr. med spolnim odnosom).

Če je koža pod pazduhama vidno vneta ali poškodovana, lahko to poveča tveganje za lokalne neželene učinke zdravila Axhidrox. Zdravilo Axhidrox se zato lahko uporabi šele po kliničnem okrevanju oziroma izboljšanju simptomov kože.

Ker uporaba zdravila Axhidrox lahko povzroči suha usta (glejte poglavje 4.8), ni mogoče izključiti povečanega tveganja za karies zaradi zmanjšane izločanja sline. Zato so priporočljivi skrbna higiena zob in redni pregledi pri zobozdravniku.

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije in blago lokalno draženje. Cetil in stearylalkohol lahko povzročita lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Sočasne uporabe zdravila Axhidrox z drugimi zdravili z antiholinergičnim delovanjem niso preučevali.

Ni mogoče izključiti, da bi sočasna uporaba teh zdravil lahko privedla do povečanja antiholinergičnih učinkov. To velja na primer za uporabo topiramata, sedativnih antihistaminikov, tricikličnih antidepresivov, zaviralcev monoaminooksidaz, nevroleptikov, antipsihotikov in opioidov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi glikopironijevega bromida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Glede na majhno sistemsko izpostavljenost po dermalni uporabi zdravila Axhidrox te ugotovitve za dermalno uporabo pri človeku pri priporočenem odmerjanju niso pomembne. Če je potrebno, se lahko pretehta možnost uporabe zdravila Axhidrox med nosečnostjo.

Dojenje

Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da se glikopironij in njegovi presnovki po intravenski in peroralni uporabi porazdelijo in povečajo v materinem mleku (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Stiku dojenega otroka s kremo ali kožo, zdravljeno z zdravilom Axhidrox, se je treba izogibati, zato se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Axhidrox, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu glikopironija na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih so pokazale zmanjšanje plodnosti pri samica pri izpostavljenosti, ki je presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen klinični pomen (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Axhidrox ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi zdravila Axhidrox se lahko pojavijo zamegljen vid, utrujenost in omotica (glejte poglavje 4.8). Zamegljen vid se lahko pojavi predvsem, če zdravilo Axhidrox pride v oči (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni dogodki (> 1 %) so bili reakcije na mestu aplikacije (15,3 %), suha usta (12,3 %), suho oko (3,3 %), glavobol (1,3 %), suha koža (1,3 %), suhost nosne sluznice (1,5 %), zaprtje (1,3 %) in zamegljen vid (1,1 %). Medtem ko se je suhost ust pri dolgotrajnejši uporabi zmanjšala, sta bili vrsta in pogostnost vseh drugih neželenih dogodkov pri 4-tedenski in 28-, 52- ali 72-tedenski uporabi zdravila Axhidrox podobni. Znakov, da bi neželeni dogodki pri dolgotrajnejšem zdravljenju postali hujši, ni bilo.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki pri bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Axhidrox do 72 tednov, so navedeni po organskih sistemih po MedDRA (preglednica 1). Preglednica vključuje tudi podatke iz 14-dnevne študije z 0,5-odstotno, 1-odstotno oziroma 2-odstotno kremo glikopironijevega bromida (GPB).

Znotraj posameznih organskih sistemov so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti. Znotraj posameznih skupin pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Neznana
Bolezni prebavil	suha usta	zaprtje	suhe ustnice, distenzija trebuha, trdo blato, aptializem, dispepsija, navzea	
Očesne bolezni		suho oko, zamegljen vid	očesni pruritus, hiperemija očesne veznice, neenaki zenici, okvara vida, draženje očesa, midriaza	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		suhost nosne sluznice	orofaringealna bolečina, stiskanje v grlu, suho grlo, kongestija nosne sluznice	
Bolezni živčevja		glavobol	omotica, somnolenca, slaba kakovost spanja, motnje pozornosti, nelagodje v glavi	
Psihiatrične motnje			motnje spanja, tesnoba, nemir	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavica	
Bolezni kože in podkožja		suha koža	hiperhidroza, pruritus, generalizirani pruritus, izpuščaj, nenormalen vonj kože, eritem, parapsoriza, draženje kože, suha koža na rokah, atopijski dermatitis, ekcem, kožna leha, akne, urtikarija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		dermatitis, ekcem, izpuščaj, papule, eritem, draženje, bolečina ali pruritus na mestu aplikacije	akne, otekanje, suha koža, vezikli, otrdelost, brazgotina ali rana na mestu aplikacije, suhost sluznice, utrujenost	
Infekcijske in parazitske bolezni			folikulitis ali pustule na mestu aplikacije	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija	
Srčne bolezni			tahikardija	
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost, angioedem
Bolezni sečil			motnja mikturicije	
Preiskave			podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, zvišane vrednosti jetrnih encimov, zvišane vrednosti bilirubina v krvi in povprečnega volumna eritrocita, znižana povprečna	

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Neznana
			koncentracija hemoglobina v eritrocitu	

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila Axhidrox je pri topikalni uporabi le na pazduhah malo verjetno.

Če se zdravilo Axhidrox napačno uporablja na drugih predelih (dlaneh, stopalih, obrazu) ali večjih površinah telesa, kjer prihaja do povečanega znojenja, pa ni mogoče izključiti povečanega tveganja za neželene učinke ali prevelikega odmerjanja. Znaki prevelikega odmerjanja, ki so jih opazili predvsem pri sistemski peroralni uporabi glikopironija, so vključevali rdečino kože, ki jo je spremljal občutek vročine, pregrevanje telesa, življenje ogrožajoč vročinski udar, suhost kože in sluznic, midriazo z izgubo akomodacije, spremembe duševnega stanja in zvišano telesno temperaturo, sinusno tahikardijo, zmanjšanje črevesnih zvokov, funkcionalni ileus, retencijo urina, hipertenzijo, tremorje in mioklonične zgibke.

V primeru hudih ali življenje ogrožajočih simptomov je treba razmisliti o uporabi zaviralca holin esteraze iz skupine kvartarnih amonijevih spojin, kot je neostigmin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva, zdravila proti znojenju, oznaka ATC: D11AA01

Mehanizem delovanja

Glikopironij je kompetitivni antagonist muskarinskih receptorjev za acetilholin.

Farmakodinamični učinki

Glikopironij zavira učinke acetilholina na celice gladkih mišic in srčne mišice ter na različne žleze, vključno z znojnicami. Posledično se zmanjša nastajanje znoja v znojnicah.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila Axhidrox pri bolnikih s primarno aksilarno hiperhidrozo so ocenili v študiji faze 3, ki je zajemala 4-tedensko dvojno slepo in s placebom nadzorovano obdobje zdravljenja (del faze 3a), ki mu je sledilo odprto podaljšanje zdravljenja do 72 tednov (del faze 3b).

V 4-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani del ključne študije faze 3a je bilo vključenih skupno 171 bolnikov (starih od 18 do 65 let). Povprečna starost v zdravljenih skupinah je bila 36 let, 51 % pa je bilo moških. Skoraj vsi so bili po etničnem poreklu belci. Resnost bolezni je bila huda primarna aksilarna hiperhidroza (rezultat na lestvici za oceno resnosti hiperhidroze [HDSS – *Hyperhidrosis Disease Severity Scale*] 3 ali 4) z najmanj 50 mg nastalega znoja pod vsako pazduho, ki so ga izmerili z gravimetrijo pri sobni temperaturi in vlažnosti, ki je ustrezala običajnim vremenskim pogojem na tistem območju, v obdobju 5 minut.

Primarni opazovani dogodek je bil opredeljen kot absolutna sprememba količine nastalega znoja, ocenjene z gravimetrijo, od izhodišča do 29. dne pri uporabi 1-odstotne kreme GPB v primerjavi s placebom. Ključna sekundarna opazovana dogodka sta bila primerjava med 1-odstotno kremo GPB in placebom glede na absolutno spremembo indeksa kakovosti življenja pri hiperhidrozi (HidroQoL – *Hyperhidrosis Quality of Life Index*) od izhodišča do 29. dne in odstotek bolnikov z odzivom na podlagi rezultata na lestvici HDSS 29. dan (izboljšanje za ≥ 2 točki).

Po 4 tednih zdravljenja v s placebom nadzorovanem delu faze 3a so v skupini, zdravljeni z zdravilom Axhidrox, opazili večje, približno 2-kratno, zmanjšanje količine znoja glede na izhodišče v primerjavi s skupino s placebom. Absolutno zmanjšanje količine nastalega znoja od izhodišča do 29. dne je bilo v skupini z zdravilom Axhidrox statistično pomembno večje kot v skupini s placebom (preglednica 2).

Analiza za oceno ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov je pokazala izboljšanje za 2 točki ali več na lestvici HDSS pri zdravljenju z zdravilom Axhidrox v primerjavi z zdravljenjem s placebom ($p = 0,0542$). Pri analizi za oceno absolutnih sprememb indeksa HidroQoL je bilo mediano izboljšanje v skupini, zdravljeni z zdravilom Axhidrox, pomembno večje kot v skupini s placebom ($p < 0,0001$).

Preglednica 2. Podatki iz dela faze 3a

	Placebo (n = 84)	1-% GPB (n = 87)	Vrednosti p za 1-% GPB v primerjavi s placebom
Primarni opazovani dogodek			
Absolutna sprememba količine nastalega znoja od izhodišča do 29. dne			
Izhodišče [mg] (povprečje $\pm$ SD)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Sprememba do 29. dne [mg] (povprečje $\pm$ SD)	-83,49 (168,21) ^a	-197,08 (252,41) ^b	0,0038
Relativna sprememba do 29. dne [%] Mediana (95-% IZ)	-34,32 (-49,71; -2,67) ^a	-64,63 (-73,13; -51,75) ^b	< 0,0001
Zmanjšanje količine znoja za ≥ 50 % v primerjavi z izhodiščem (število bolnikov, (%))	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114
Ključna sekundarna opazovana dogodka			
Bolniki z odzivom na podlagi HDSS (izboljšanje za ≥ 2 točki od izhodišča do 29. dne)			
Delež bolnikov z odzivom, n (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542
Sprememba indeksa HidroQoL od izhodišča do 29. dne			
Skupni rezultat, mediana (razpon) sprememba do 29. dne	-1,0 (-35 -4) ^c	-6,0 (-36 -6) ^d	< 0,0001

HDSS = lestvica za oceno resnosti hiperhidroze (*Hyperhidrosis Disease Severity Scale*), HidroQoL = indeks kakovosti življenja pri hiperhidrozi (*Hyperhidrosis Quality of Life Index*), IZ = interval zaupanja, n = število bolnikov, ^an = 78, ^bn = 77, ^cn = 79, ^dn = 84.

V odprtem dolgotrajnem delu faze 3b se je količina nastalega znoja 4 in 12 tednov po zdravljenju z zdravilom Axhidrox pomembno zmanjšala v primerjavi z izhodiščem (n = 357 na novo vključenih bolnikov; p < 0,0001 tako za 4. kot 12. teden) (preglednica 3).

Preglednica 3. Podatki iz dela faze 3b

Primarni opazovani dogodek (samo na novo vključeni bolniki)		V primerjavi z izhodiščem
Absolutna sprememba skupne količine nastalega znoja, ocenjene z gravimetrijo, od izhodišča (dan 1b) do 12. tedna		
Izhodišče [mg] (povprečje ± SD) (n = 357)	280,31 (238,24)	
12. teden [mg] (povprečje ± SD) (n = 316)	123,64 (149,06)	< 0,0001
Sekundarna opazovana dogodka učinkovitosti (zmanjšanje količine znoja):		
Zmanjšanje količine znoja za ≥ 50 % v primerjavi z izhodiščem (število bolnikov, (%)) 4. teden	198 (55,5)	
Zmanjšanje količine znoja za ≥ 50 % v primerjavi z izhodiščem (število bolnikov, (%)) 12. teden	193 (54,1)	
Ključna sekundarna opazovana dogodka (n = 518)		
Bolniki z odzivom na podlagi HDSS (izboljšanje za ≥ 2 točki od izhodišča do 12. tedna) – > 25 % bolnikov z odzivom		
Bolniki z odzivom, n (%)	145 (30,8)	0,0019
Bolniki z odzivom na podlagi HDSS (izboljšanje za ≥ 2 točki od izhodišča do 28. tedna) – > 25 % bolnikov z odzivom		
Bolniki z odzivom, n (%)	152 (29,3)	0,0112
Absolutna sprememba indeksa kakovosti življenja pri hiperhidrozi HidroQoL od izhodišča do 12. tedna		
Mediana sprememba skupnega rezultata do 12. tedna (IZ)	-11,0 (-13,0; -10,0) ^a	< 0,0001

HDSS = lestvica za oceno resnosti hiperhidroze (*Hyperhidrosis Disease Severity Scale*), HidroQoL = indeks kakovosti življenja pri hiperhidrozi (*Hyperhidrosis Quality of Life Index*), IZ = interval zaupanja, n = število bolnikov, ^an = 468

Delež bolnikov z odzivom (izboljšanje rezultata na lestvici HDSS za ≥ 2 točki) po 4 tednih zdravljenja z zdravilom Axhidrox v odprtem dolgotrajnem delu študije faze 3 (n = 357 bolnikov) z zdravilom Axhidrox ni dosegel statistične pomembnosti (p = 0,0623). Statistična pomembnost pa je bila dosežena po 52 (p = 0,0072) in 72 (p < 0,0002) tednih zdravljenja z zdravilom Axhidrox. Absolutne spremembe skupnega rezultata na lestvici HidroQoL od izhodišča so bile statistično pomembne 4, 8, 28, 52 in 72 (p < 0,0001 za vse) tednov po zdravljenju z zdravilom Axhidrox.

Izidi, o katerih so poročali bolniki, kot sta HDSS in HidroQoL, so pokazali dodatno izboljšanje skozi čas kljub zmanjšanju pogostnosti uporabe po 4. tednu. Simptomi hiperhidroze so se pri dolgotrajni uporabi med do 72-tedenskim zdravljenjem še dodatno izboljšali.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Axhidrox za eno ali več podskupin pediatrične populacije pod pogoji, ki so za odobreno indikacijo zdravila navedeni v izvedbenem načrtu za pediatrično populacijo (PIP) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo Axhidrox ima lokalni učinek, vendar pride tudi do sistemske izpostavljenosti. Farmakokinetiko zdravila Axhidrox so preučevali v farmakokinetični študiji pri 30 bolnikih s primarno aksilarno hiperhidrozo pri 3 različnih jakostih odmerka, in sicer 0,5 %, 1 % in 2 % (študija faze 1b). Pri neprekinjeni uporabi zdravila Axhidrox enkrat na dan je bilo farmakokinetično stanje dinamičnega ravnovesja glikopironija doseženo med 7. in 14. dnem zdravljenja. Farmakokinetika 14. dan po uporabi jakosti 1 % je pokazala povprečni T_{max} približno 4 ure, povprečno (SD) AUC_{0-8h} 128,61 (94,63) h*pg/ml in najvišjo koncentracijo 24,39 (15,23) pg/ml. Skupna in največja izpostavljenost glikopironiju se je na splošno povečevala z odmerkom pri odmerkih od 4,3 mg do 17,3 mg glikopironija (kar ustreza jakosti 0,5 %, 1 % oziroma 2 %), pri čemer so bile vrednosti zelo variabilne, kar je posledica narave lokalno delujočega zdravila za lokalno uporabo.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve so preučevali v dveh študijah po intravenski uporabi pri odraslih in otrocih ter je ustrežal volumnu celokupne vode v telesu. Pri odraslih je bil 0,64 l/kg, pri otrocih pa 1,4 l/kg.

Biotransformacija

Kliničnih študij za oceno biotransformacije glikopironija pri ljudeh niso izvedli. Presnovki in presnovne poti zato niso znani.

Izločanje

Po enkratni lokalni uporabi zdravila Axhidrox so bile izmerljive plazemske koncentracije glikopironija zaznavne še najmanj 24 ur.

Po intravenski uporabi radioaktivno označenega glikopironija pri odraslih se je glikopironij v glavnem izločil skozi ledvice (85 %) in v manjši meri (< 5 %) z žolčem. Večinoma se je izločil v nespremenjeni obliki. Izločanje glikopironija pri bolnikih s hudo motnjo delovanja ledvic je precej počasnejše.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi standardnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri živalih ne kažejo posebnega tveganja za ljudi, ki uporabljajo zdravilo Axhidrox.

Sistemska izpostavljenost pri bolnikih iz klinične študije faze 1b je bila 4-krat oziroma 7-krat manjša (na podlagi C_{max} oziroma AUC) v primerjavi z izpostavljenostjo iz podatkov pri mini prašičkih po vsakodnevni uporabi 2-odstotne kreme GPB v obdobju 7 dni. Pri zdravljenju mini prašičkov z 2-odstotno kremo GPB niso opazili neželenih dogodkov.

Glikopironij je bil negativen v seriji študij genetske toksičnosti in ni bil kancerogen, ko so ga vsakodnevno topikalno uporabljali pri podganah v obdobju do 24 mesecev.

Glede na to, da je sistemska izpostavljenost glikopironiju po dermalni uporabi pri bolnikih majhna, s povprečno (SD) AUC_{0-8h} 128,61 (94,63) h*pg/ml in najvišjo koncentracijo 24,39 (15,23) pg/ml, tveganja za sistemsko toksičnost ter sposobnost razmnoževanja in razvoja ni pričakovati.

Pri podganjih samcih glikopironij po subkutani uporabi ni pokazal učinka na plodnost, pri samicah pa so opazili zmanjšanje stopnje zanositve in stopnje preživetja mladičev med obdobjem odstavljanja. Glede na majhno sistemsko izpostavljenost po topikalni uporabi zdravila Axhidrox te ugotovitve za dermalno uporabo pri človeku niso pomembne. Pri brejih miših, kuncih, psih in ljudeh niso opazili prehajanja skozi placento ali pa je bilo to omejeno. Glikopironij in njegovi presnovki so se porazdelili

v mleko podgan v laktaciji in so na splošno v mleku dosegli višje koncentracije v primerjavi s tistimi, ki so jih opazili v plazmi (do 11,3-krat). Vendar pa je sistemska izpostavljenost glikopironiju po dermalni uporabi pri bolnikih majhna, zato bi bile višje koncentracije v mleku še vedno nizke in ne bi imele farmakoloških ali toksikoloških posledic.

Študije *in vitro*, izvedene z zdravilom Axhidrox, ne kažejo, da bi lahko zdravilo povzročalo draženje oči. Glede na zelo majhno zmožnost povzročanja senzibilizacije pri miših učinka senzibilizacije pri ljudeh v zelo redkih primerih ni mogoče izključiti.

Pri uporabi zdravila Axhidrox ni pričakovati fototoksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzilalkohol (E1519)
propilenglikol (E1520)
cetil in stearylalkohol
citronska kislina (E330)
glicerilmonostearat 40–55
makrogol 20 glicerol monostearat
natrijev citrat (E331)
oktildodekanol
voda, prečiščena

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem pritisku na črpalko lahko zdravilo uporabljate največ 12 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Večodmerni vsebnik, ki ga sestavljata vsebnik (laminirana folija iz LDPE, PET in aluminija, obdana z belo trdno plastenko iz polipropilena) in črpalka s pokrovčkom (oboje iz polipropilena bele barve).

Velikost pakiranja: En vsebnik, ki vsebuje 50 g kreme, kar ustreza 124 pritiskom na črpalko oziroma 31 zdravljenjem obeh pazduh.

Da uporabnik ne bi presegel števila zdravljenj s posameznim vsebnikom, naj si označi število v preglednico na zunanji škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, NEMČIJA
tel.: +49 (0)521 8808-05
faks: +49 (0)521 8808-334
e-pošta: Drugsafety.slovenia@drwolffgroup.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03020/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.8.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 11. 2023