

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Axhidrox
8 mg/g krém

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Glykopyrónium

1 g krému obsahuje glykopyrónium-bromid, čo zodpovedá 8 mg glykopyrónia. Jedno stlačenie dávkovacej pumpy poskytne 270 mg krému, ktorý obsahuje glykopyrónium-bromid, čo zodpovedá 2,2 mg glykopyrónia.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 21,6 mg cetylalkoholu a stearylalkoholu, 2,7 mg benzylalkoholu a 8,1 mg propylénglykolu na jedno vystrieknutie z pumpy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Krém

Biely, lesklý krém

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Axhidrox je indikovaný dospelým na lokálnu liečbu závažnej primárnej axilárnej hyperhidrózy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dermálne použitie

Axhidrox je určený len na lokálne použitie v oblasti podpazušia a nie v iných oblastiach tela.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Axhidroxu sú dve stlačenia dávkovacej pumpy na jedno podpazušie (čo zodpovedá 540 mg krému alebo 4,4 mg glykopyrónia na podpazušie). Po príprave dávkovača na použitie sa musí pumpa dvakrát stlačiť úplne nadol, aby sa dosiahla požadovaná dávka 540 mg krému (4,4 mg glykopyrónia).

Počas prvých 4 týždňov liečby sa Axhidrox aplikuje rovnomerne na každé podpazušie, jedenkrát denne, najlepšie večer.

Od 5. týždňa sa môže frekvencia aplikácie Axhidroxu znížiť na dvakrát týždenne, v závislosti od zníženia axilárneho potenia.

Na udržanie účinku je potrebná nepretržitá liečba primárnej axilárnej hyperhidrózy Axhidroxom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Axhidroxu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Staršie osoby

Bezpečnosť a účinnosť Axhidroxu v populácii starších osôb vo veku od 65 rokov neboli stanovené.

Porucha funkcie obličiek

Axhidrox sa môže v odporúčanej dávke používať u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu vyžadujúcim dialýzu sa má Axhidrox používať len v prípade, ak očakávaný prínos prevyšuje nad možným rizikom, pretože u pacientov v tejto populácii môže byť zvýšená systémová expozícia glykopyrónia (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevykonali žiadne štúdie. Glykopyrónium sa vylučuje prevažne obličkami a preto sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neočakáva žiadne významné zvýšenie expozície liečiva.

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Príprava dávkovacej pumpy pred prvým použitím

Viacdávkový obal vyžaduje prípravu pred prvým použitím dávkovača.

Na dosiahnutie celej prvej dávky sa musí vzduch zachytený v dávkovacej pumpe odstrániť nasledujúcim spôsobom:

- Držte dávkovaciu pumpu naklonenú (pozri obrázok) a opakovane ju stláčajte nadol, až kým z otvoru nevyjde na kúsok papiera krém.
- Pomaly stlačte dávkovaciu pumpu úplne nadol ešte 10 krát a nechajte krém vyjsť na papier. Papier s krémom zlikvidujte výlučne v nádobe na odpad.
- Teraz je dávkovacia pumpa pripravená na použitie. Opakovaná príprava dávkovacej pumpy nie je pri ďalších použitíach potrebná.



Pravidelná aplikácia krému

Po príprave dávkovacej pumpy na použitie sa krém aplikuje pomocou viečka nasledovne:

- Držte dávkovaciu pumpu v jednej ruke tak, aby otvor pumpy smeroval k viečku dávkovacej pumpy, ktoré ste dali preč (pozri obrázok).
- Úplne stlačte pumpu dvakrát na aplikáciu odporúčaného množstva krému na vrchnú časť viečka.
- Pomocou viečka rovnomerne aplikujte krém v jednom podpazuší.
- Tento postup zopakujte pre druhé podpazušie.
- Potom kvôli bezpečnosti umyte viečko a ihneď si dôkladne umyte ruky mydlom a vodou. Je to dôležité, aby sa zabránilo kontaktu krému s nosom, očami alebo ústami, ako aj s inými osobami (pozri časť 4.4).
- Začiarknite počet ošetrení v tabuľke na vonkajšej škatuli (pozri časť 6).



4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ochorenia, ktoré sa môžu anticholinergným účinkom Axhidroxu zhoršiť (napr. glaukóm, paralytický ileus, nestabilný kardiovaskulárny stav pri akútnom krvácaní, závažná ulcerózna kolitída, toxický megakolon komplikujúci ulceróznu kolitídu, myasténia gravis, Sjögrenov syndróm).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Axhidrox sa má používať opatrne u pacientov s ťažkou hyperpláziou prostaty, obštrukciou zvierača močového mechúra alebo prítomnou retenciou moču alebo retenciou moču v anamnéze.

U týchto pacientov majú lekári a pacienti venovať pozornosť prejavom a príznakom retencie moču (napr. ťažkosti pri močení, distendovaný močový mechúr) a pacientov treba poučiť, aby v prípade rozvoja týchto prejavov alebo príznakov okamžite prestali používať Axhidrox a obrátili sa na lekára.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná glomerulárna filtrácia pod 30 ml/min/1,73 m²), vrátane pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu vyžadujúcim dialýzu, sa má Axhidrox používať, len ak očakávaný prínos prevyšuje nad možným rizikom. U týchto pacientov sa majú dôkladne sledovať možné nežiaduce reakcie.

Keďže zvýšená srdcová frekvencia je známym účinkom anticholinergík, u pacientov s ischemickou chorobou srdca, kongestívnym zlyhávaním srdca, srdcovými arytmiami a hypertenziou sa má Axhidrox používať s opatrnosťou.

Nevykonalí sa žiadne štúdie u pacientov s dysfunkciami hematoencefalickej bariéry (napr. traumatické poranenia mozgu počas posledného roku, chemoterapia, radiačná terapia hlavy, chirurgický zákrok na lebke a mozgu, závislosť od intravenózných narkotík). Axhidrox sa má u týchto pacientov používať len v prípade, ak iné liečebné možnosti nie sú dostatočne účinné.

Aplikácia Axhidroxu v podpazuší sa má vykonávať len pomocou viečka viacdávkového obalu a nie prstami. Axhidrox sa najmä nesmie dostať do očí (pozri časť 4.2), pretože glykopyrónium môže spôsobiť prechodné rozšírenie zreničiek a rozmazané videnie. V prípade kontaktu s ústami alebo nosom sa nedá vylúčiť znížená tvorba slín alebo nosových sekrétov. Ak sa oči, nos alebo ústa dostanú do kontaktu s krémom, tieto oblasti sa majú okamžite opláchnuť veľkým množstvom vody na zníženie rizika výskytu lokálnych vedľajších účinkov.

Aby sa zamedzilo výskytu vedľajších účinkov je potrebné vyhnúť sa kontaktu kože liečenej oblasti s inými oblasťami, vrátane kože ďalších osôb, t. j. prekrytím liečenej oblasti oblečením (napr. počas pohlavného styku).

Ak je koža v podpazuší viditeľne zapálená alebo poranená, môže to zvýšiť riziko výskytu lokálnych nežiaducich reakcií Axhidroxu. Preto sa má Axhidrox používať len po klinickom vyličení alebo remisii kožných príznakov.

Keďže používanie Axhidroxu môže spôsobovať suchu v ústach (pozri časť 4.8), nie je možné vylúčiť zvýšené riziko zubného kazu spôsobené zníženým slinením. Odporúča sa preto dôkladná dentálna hygiena a pravidelné zubné prehliadky.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie a mierne lokálne podráždenie. Cetylalkohol a stearylalkohol môže spôsobiť lokálne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Súbežné podávanie Axhidroxu s inými anticholinergne účinkujúcimi liekmi sa neskúmalo.

Nie je možné vylúčiť, že súbežné používanie takýchto liekov môže spôsobiť zvýšenie anticholinergných účinkov. To sa týka napríklad používania topiramátu, sedatívnych antihistaminík, tricyklických antidepresív, inhibítorov monoaminoxidázy, neuroleptík, antipsychotík a opioidov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití glykopyrónium-bromidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Na základe nízkej systémovej expozície po dermálnej aplikácii Axhidroxu sa tieto nálezy nepovažujú za významné pre dermálne používanie schválených dávok u ľudí. O použití Axhidroxu počas gravidity sa má uvažovať, iba ak je to nevyhnutné.

Dojčenie

Štúdie na laktujúcich potkanoch preukázali po intravenóznom a perorálnom podaní vylučovanie glykopyrónia a jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri časť 5.3). Je potrebné vyhnúť sa kontaktu dojčeneho dieťaťa s krémom alebo kožou liečenou Axhidroxom. Preto sa má po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo liečbu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku glykopyrónia na ľudskú fertilitu. Štúdie na zvieratách preukázali poruchu samičej fertility pri expozíciách, ktoré sa považujú za vyššie ako maximálna expozícia u ľudí, čo naznačuje nízky klinický význam (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Axhidrox má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Axhidroxu sa môže vyskytnúť rozmazané videnie, únava a závrat (pozri časť 4.8). Ak sa Axhidrox dostane do očí, môže sa vyskytnúť najmä rozmazané videnie (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi udalosťami (> 1 %) boli reakcie v mieste aplikácie (15,3 %), sucho v ústach (12,3 %), suché oči (3,3 %), bolesť hlavy (1,3 %), suchá koža (1,3 %), suchosť nosa (1,5 %), zápcha (1,3 %) a rozmazané videnie (1,1 %). Zatiaľ čo výskyt sucha v ústach mal pri dlhšom používaní tendenciu klesať, typ a frekvencia všetkých ostatných nežiaducich udalostí boli podobné pri používaní Axhidroxu počas 4 týždňov ako aj počas 28, 52 alebo 72 týždňov. Neexistujú žiadne dôkazy o tom, že by sa závažnosť nežiaducich udalostí počas dlhšieho trvania liečby zhoršovala.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie u pacientov používajúcich Axhidrox maximálne 72 týždňov sú uvedené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA (tabuľka 1). Tabuľka tiež zahŕňa údaje zo 14-dňovej štúdie s 0,5 %, 1 % a 2 % krémom glykopyrónium-bromidu (GPB).

V rámci jednotlivých tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie výskytu. V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	sucho v ústach	zápcha	suché pery, abdominálna distenzia, tvrdá stolica, aptyalizmus, dyspepsia, nevoľnosť	
Poruchy oka		suché oči, rozmazané videnie	očný pruritus, očná hyperémia, rozdielna veľkosť zreničiek, porucha zraku, podráždenie očí, mydriáza	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		suchosť nosa	orofaryngeálna bolesť, stiahnuté hrdlo, suché hrdlo, upchatý nos	
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	závrat, somnolencia, nízka kvalita spánku, porucha pozornosti, diskomfort hlavy	
Psychické poruchy			poruchy spánku, úzkosť, nepokoj	
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		suchá koža	hyperhidróza, pruritus, generalizovaný pruritus, vyrážka, abnormálny pach kože, erytém, parapsoriáza, podráždenie kože, suché ruky, atopická dermatitída, ekzém, kožný plak, akné, urtikária	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		v mieste podania: dermatitída, ekzém, vyrážka, papuly, erytém, podráždenie, bolesť alebo pruritus	v mieste podania: akné, opuch, suchosť, vezikuly, stvrdnutie, jazva alebo rana; suchosť slizníc; únava	
Infekcie a nákazy			v mieste podania: folikulitída, pustuly	
Poruchy krvi a lymfatického systému			trombocytopenia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			tachykardia	
Poruchy imunitného systému				precitlivosť, angioedém

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest			porucha močenia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšený stredný objem erytrocytov, znížená stredná koncentrácia hemoglobínu v erytrocytoch	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie Axhidroxom sa pri lokálnom podávaní len v podpazuší považuje za nepravdepodobné.

Ak sa Axhidrox nesprávne použije na iných častiach tela (dlane, chodidlá, tvár) alebo na veľkých oblastiach tela so zvýšeným potením, nie je možné vylúčiť zvýšené riziko výskytu vedľajších účinkov alebo predávkovania. Prejavy predávkovania pozorované najmä pri systémovom perorálnom podávaní glykopyrónia zahŕňali sčervenenie kože s pocitom tepla, prehriatie tela, život ohrozujúce prehriatie, suchosť kože a slizníc, mydriázu so stratou akomodácie, zmeny psychického stavu a horúčku, sínusovú tachykardiu, zníženie črevných zvukov, funkčný ileus, retenciu moču, hypertenziu, tras a myoklonické záškľby.

V prípade závažných alebo život ohrozujúcich príznakov sa má zvážiť podanie anticholinesterázy vo forme kvartérnej amóniovej soli, ako je neostigmín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné dermatologiká, antihydrotiká, ATC kód: D11AA01

Mechanizmus účinku

Glykopyrónium je kompetitívnym antagonistom muskarínových receptorov acetylcholínu.

Farmakodynamické účinky

Glykopyrónium inhibuje účinky sprostredkované acetylcholínom v bunkách hladkého svalstva a srdcového svalu a rôznych žľazách vrátane potných žliaz. V potných žľazách to spôsobuje zníženie potenia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť Axhidroxu sa u pacientov s primárnou axilárnou hyperhidrózou hodnotili v štúdií fázy 3 pozostávajúcej zo 4-týždňového, dvojito zaslepeného a placebom kontrolovaného liečebného obdobia (časť fázy 3a), po ktorom nasledovala otvorená, predĺžená liečba trvajúca až 72 týždňov (časť fázy 3b).

Celkovo bolo do 4-týždňovej, multicentrovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej časti fázy 3a pivotnej štúdie zahrnutých 171 pacientov (18-65 rokov). V rámci liečených skupín bol priemerný vek 36 rokov, 51 % boli muži. Takmer všetci boli bieleho etnického pôvodu. Závažnosť ochorenia bola závažná primárna axilárna hyperhidróza (skóre HDSS 3 alebo 4) s tvorbou potu najmenej 50 mg v každom podpazuší, meranou gravimetrickou metódou pri izbovej teplote a pri vlhkosti vzduchu zodpovedajúcej normálnemu podnebiu v danej oblasti počas 5 minút.

Primárny cieľový ukazovateľ bol definovaný ako absolútna zmena tvorby potu s 1 % krémom GPB oproti placebo od začiatku stavu do 29. dňa, hodnotená gravimetrickou metódou. Kľúčovými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli porovnanie medzi 1 % krémom GPB a placebom týkajúce sa absolútnej zmeny skóre indexu kvality života s hyperhidrózou (*Hyperhidrosis Quality of Life Index*, HidroQoL) od začiatku stavu do 29. dňa a percento odpovedajúcich pacientov na základe skóre HDSS v 29. deň (zlepšenie ≥ 2 bodov).

Po 4 týždňoch liečby v placebom kontrolovanej časti fázy 3a preukázala skupina liečená Axhidroxom väčšie, približne 2-násobné zníženie tvorby potu od začiatku stavu v porovnaní so skupinou s placebom. Absolútne zníženie tvorby potu od začiatku stavu do 29. dňa bolo štatisticky významne vyššie v skupine s Axhidroxom v porovnaní so skupinou s placebom (tabuľka 2).

Analýza hodnotiaca kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele preukázala zlepšenie o 2 alebo viac bodov v skóre HDSS v prípade liečby Axhidroxom v porovnaní s placebom ($p = 0,0542$). V analýze hodnotiacej absolútne zmeny v skóre HidroQoL bol medián zlepšenia významne vyšší v skupine liečenej Axhidroxom v porovnaní so skupinou s placebom ($p < 0,0001$).

Tabuľka 2. Údaje z časti fázy 3a

	Placebo (n = 84)	1 % GPB (n = 87)	1 % GPB oproti placebo p-hodnoty
Primárny cieľový ukazovateľ			
Absolútna zmena v tvorbe potu od začiatku stavu do 29. dňa			
Začiatkový stav [mg] (priemer \pm SD)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Zmena do 29. dňa [mg] (priemer \pm SD)	-83,49 (168,21) ^a	-197,08 (252,41) ^b	0,0038
Relatívna zmena do 29. dňa [%] Medián (95 % IS)	-34,32 (-49,71; -2,67) ^a	-64,63 (-73,13; -51,75) ^b	< 0,0001
Zníženie tvorby potu o ≥ 50 % oproti začiatkovému stavu (počet pacientov, (%))	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114
Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele			
Odpovedajúci na liečbu podľa HDSS (≥ 2-bodové zlepšenie oproti začiatkovému stavu do 29. dňa)			
Miera odpovedajúcich na liečbu, n (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542

	Placebo (n = 84)	1 % GPB (n = 87)	1 % GPB oproti placebo p-hodnoty
Zmena skóre HidroQoL od začiatočného stavu do 29. dňa			
Celkové skóre, medián (rozsah) zmena do 29. dňa	-1,0 (-35; -4) ^c	-6,0 (-36; -6) ^d	< 0,0001

HDSS = stupnica závažnosti ochorenia hyperhidrózy (*Hyperhidrosis Disease Severity Scale*), HidroQoL = index kvality života s hyperhidrózou, IS = interval spoľahlivosti, n = počet pacientov, ^an = 78, ^bn = 77, ^cn = 79, ^dn = 84.

V otvorenej, dlhodobej časti fázy 3b sa tvorba potu významne znížila v porovnaní so začiatočným stavom 4 a 12 týždňov po začatí liečby Axhidroxom (n = 357 novo zaradených pacientov; p < 0,0001 pre 4 aj 12 týždňov) (tabuľka 3).

Tabuľka 3. Údaje z časti fázy 3b

Primárny cieľový ukazovateľ (len novo zaradení pacienti)		oproti začiatočnému stavu
Absolútna zmena celkovej tvorby potu hodnotená GM od začiatočného stavu (deň 1b) do 12. týždňa.		
Začiatočný stav [mg] (priemer ± SD) (n = 357)	280,31 (238,24)	
12. týždeň [mg] (priemer ± SD) (n = 316)	123,64 (149,06)	< 0,0001
Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti (zníženie tvorby potu):		
Zníženie tvorby potu o ≥ 50 % oproti začiatočnému stavu (počet pacientov, (%)) 4. týždeň	198 (55,5)	
Zníženie tvorby potu o ≥ 50 % oproti začiatočnému stavu (počet pacientov, (%)) 12. týždeň	193 (54,1)	
Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele (n = 518)		
Odpovedajúci na liečbu podľa HDSS (≥ 2-bodové zlepšenie oproti začiatočnému stavu do 12. týždňa) - > 25 % odpovedajúcich na liečbu		
Odpovedajúci na liečbu, n (%)	145 (30,8)	0,0019
Odpovedajúci na liečbu podľa HDSS (≥ 2-bodové zlepšenie oproti začiatočnému stavu do 28. týždňa) - > 25 % odpovedajúcich na liečbu		
Odpovedajúci na liečbu, n (%)	152 (29,3)	0,0112
Absolútna zmena skóre indexu kvality života HidroQoL od začiatočného stavu do 12. týždňa		
Celkové skóre medián zmeny do 12. týždňa (IS)	-11,0 (-13,0; -10,0) ^a	< 0,0001

HDSS = stupnica závažnosti ochorenia hyperhidrózy, HidroQoL = index kvality života s hyperhidrózou, IS = interval spoľahlivosti, n = počet pacientov, ^an = 468

Percento odpovedajúcich na liečbu (≥ 2-bodové zlepšenie v skóre HDSS) nedosiahlo štatistický význam (p = 0,0623) po 4 týždňoch liečby Axhidroxom v otvorenej, dlhodobej časti štúdie fázy 3 (n = 357) s Axhidroxom. Štatistický význam sa však dosiahol po 52 (p = 0,0072) a 72 (p < 0,0002) týždňoch liečby Axhidroxom. Absolútne zmeny celkového skóre HidroQoL od začiatočného stavu boli štatisticky významné v 4., 8., 28., 52. a 72. týždni (p < 0,0001 pre všetky) po začatí liečby Axhidroxom.

Výsledky hlásené pacientmi, ako sú skóre HDSS a HidroQoL, preukázali ďalšie zlepšenie v priebehu času napriek zníženiu frekvencie aplikácie po 4. týždni. Príznaky hyperhidrózy sa pri dlhodobom používaní ďalej zlepšovali až do 72 týždňov liečby.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Axhidroxom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom (PIP) pre schválenú indikáciu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Axhidrox má lokálny účinok, ale dochádza aj k systémovej expozícii. Farmakokinetické vlastnosti Axhidroxu sa skúmali vo farmakokinetickej štúdií na 30 pacientoch s primárnou axilárnou hyperhidrózou, s 3 rôznymi silami 0,5 %, 1 % a 2 % (štúdia fázy 1b). S nepretržitou aplikáciou Axhidroxu jedenkrát denne sa farmakokinetický rovnovážny stav glykopyrónia dosiahol medzi 7. a 14. dňom liečby. Farmakokinetické vlastnosti preukázali na 14. deň po podaní sily 1 % hodnotu t_{max} približne 4 hodiny, priemernú hodnotu (SD) AUC_{0-8h} 128,61 (94,63) h*pg/ml a maximálnu koncentráciu 24,39 (15,23) pg/ml. Celková a maximálna expozícia glykopyrónia sa vo všeobecnosti zvyšovala s dávkou od 4,3 mg do 17,3 mg glykopyrónia (čo zodpovedá silám 0,5 %, 1 % a 2 %, v uvedenom poradí), s vysoko variabilnými hodnotami z dôvodu vlastností lokálne aplikovaného a lokálne účinkujúceho lieku.

Distribúcia

Distribučný objem sa skúmal v dvoch štúdiách po intravenóznom (i.v.) podaní u dospelých a detí a zodpovedá celkovému objemu vody v tele. U dospelých to bolo 0,64 l/kg a u detí 1,4 l/kg.

Biotransformácia

Na vyhodnotenie biotransformácie sa u ľudí neuskutočnili žiadne klinické štúdie s glykopyróniom. Preto nie sú známe jeho metabolity ani metabolická cesta.

Eliminácia

Po jednorazovej lokálnej aplikácii Axhidroxu boli kvantifikovateľné plazmatické hladiny glykopyrónia detegovateľné po dobu aspoň 24 hodín.

Po intravenóznom podaní rádioaktívne označeného glykopyrónia dospelým sa glykopyrónium vylučovalo hlavne obličkami (85 %) a v menšej miere (< 5 %) žľou. Väčšinou k tomu dochádzalo v nezmenenej forme. Klírens glykopyrónia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek bol značne oneskorený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých zvieracích farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí používajúcich Axhidrox.

Systémová expozícia u pacientov z klinickej štúdie fázy 1b bola 4-násobne alebo 7-násobne nižšia (na základe hodnôt c_{max} alebo AUC, v uvedenom poradí) pri porovnaní s údajmi expozície u miniprasiatok po dennej aplikácii 2 % krému GPB počas 7 dní. Pri aplikácii 2 % krému GPB miniprasiatkam sa nepozorovali žiadne nežiaduce udalosti.

Glykopyrónium bolo negatívne v sérii genetických toxikologických štúdií a nebolo karcinogénne pri lokálnej aplikácii potkanom denne po dobu až 24 mesiacov.

Keďže systémová expozícia glykopyrónia po dermálnej aplikácii u pacientov je nízka s priemernou (SD) hodnotou AUC_{0-8h} 128,61 (94,63) h*pg/ml a maximálnou koncentráciou 24,39 (15,23) pg/ml, neočakáva sa žiadne riziko systémovej toxicity ani riziko pre reprodukciu a vývin.

U samcov potkanov nepreukázalo glykopyrónium po subkutánnom podaní žiadne účinky na fertilitu, zatiaľ čo u samíc sa pozorovalo zníženie miery počatia a prežívania mláďat počas fázy odstavenia. Na základe nízkej systémovej expozície po lokálnej aplikácii Axhidroxu sa tieto nálezy nepovažujú za významné pri dermálnom použití u ľudí. U brezivých myší, králikov, psov a gravidných ľudí sa nepozoroval žiadny alebo len obmedzený prechod cez placentu. Glykopyrónium a jeho metabolity sa distribuovali do mlieka laktujúcich potkanov a vo všeobecnosti sa dosiahli vyššie koncentrácie v mlieku v porovnaní s koncentraciami pozorovanými v plazme (až 11,3 násobne). Po dermálnej aplikácii je však systémová expozícia glykopyrónia u pacientov nízka a preto budú aj koncentrácie v mlieku nízke a bez farmakologických alebo toxikologických rizík.

In vitro štúdie uskutočnené s Axhidroxom nepreukazujú žiadny potenciál pre dráždenie očí. Na základe veľmi nízkeho potenciálu senzibilizácie u myší nie je možné vo veľmi zriedkavých prípadoch úplne vylúčiť senzibilizačný účinok u ľudí.

Po aplikácii Axhidroxu sa neočakáva žiadna fototoxicita.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzylalkohol (E1519)
propylénglykol (E1520)
cetylalkohol a stearylalkohol
kyselina citrónová (E330)
glycerol-monostearát 40-55
makrogol 20-glycerol-monostearát
citrónan sodný (E331)
oktyldodekanol
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvej príprave dávkovacej pumpy na použitie sa liek môže používať maximálne 12 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Viacdávkový obal pozostávajúci z nádoby (laminátový vak z LDPE, PET a hliníka v pevnej bielej polypropylénovej fľaši) a pumpy s viečkom (oba z bieleho polypropylénu).

Veľkosť balenia: Jeden obal obsahujúci 50 g krému, čo zodpovedá 124 stlačeniam pumpy alebo 31 ošetrení na obe podpazušia.

Aby sa neprekročil počet ošetrení z jedného obalu, používateľ si môže označiť číslo v tabuľke na vonkajšej škatuli.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, NEMECKO
Tel.: +49 (0)521 8808-05
Fax: +49 (0)521 8808-334
E-mail: aw-info@drwolffgroup.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

46/0121/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. jún 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024