

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Axhidrox 8 mg/g, krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Glykopyrroonium

Jeden g krému obsahuje glykopyrroonium-bromid odpovídající 8 mg glykopyrroonia. Jeden stisk pumpičky dodá 270 mg krému, který obsahuje glykopyrroonium-bromid odpovídající 2,2 mg glykopyrroonia.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 21,6 mg cetylstearylalkoholu, 2,7 mg benzylalkoholu a 8,1 mg propylenglykolu v dávce získané jedním stiskem pumpičky.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Krém

Bílý lesklý krém

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Axhidrox je indikován k lokální léčbě těžké primární axilární hyperhidrózy u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Kožní podání

Axhidrox je určen pouze k lokálnímu použití v oblasti podpaží a nemá se aplikovat na jiné části těla.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Axhidrox jsou dva stisky pumpičky na jedno podpaží (odpovídá 540 mg krému nebo 4,4 mg glykopyrroonia na jedno podpaží). Po naplnění je třeba pumpičku dvakrát stisknout až na doraz, aby se dosáhlo požadované dávky 540 mg krému (4,4 mg glykopyrroonia).

Během prvních 4 týdnů léčby se Axhidrox aplikuje rovnoměrně do každého podpaží, jednou denně, nejlépe večer.

Od 5. týdne lze frekvenci aplikace přípravku Axhidrox snížit na dvakrát týdně v závislosti na snížení pocení v podpažích.

K udržení účinku je nutná kontinuální léčba primární axilární hyperhidrózy přípravkem Axhidrox.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Axhidrox u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku Axhidrox u starších pacientů ve věku nad 65 let nebyly dosud stanoveny.

Porucha funkce ledvin

Axhidrox lze používat v doporučené dávce u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v konečném stadiu vyžadujícím dialýzu má být Axhidrox používán pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko, protože systémová expozice glykopyrroniu může být u této populace zvýšená (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie. Glykopyrronium se vylučuje převážně ledvinami, a proto u pacientů s poruchou funkce jater nelze očekávat výrazné zvýšení expozice léčivé látky.

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky.

Způsob podání

Příprava pumpičky před prvním použitím

Vícedávkový obal je třeba před prvním použitím naplnit.

Abyste získali plnou počáteční dávku, je třeba vzduch zachycený v pumpičce odstranit následujícím způsobem:

- Držte pumpičku nakloněnou (viz obrázek) a opakovaně ji stlačujte, dokud krém nezačne z otvoru vytékat na kousek papíru.
- Pomalu stlačte pumpičku ještě 10x a vypumpovaný krém odložte na papír. Papír s naneseným krémem vyhoďte do odpadkového koše.
- Pumpička je nyní připravena k použití. Opětovná příprava pumpičky pro další použití není nutná.



Pravidelná aplikace krému

Po naplnění se krém aplikuje za použití víčka, jak je podrobně popsáno dále:

- Držte pumpičku v jedné ruce tak, aby otvor pumpičky směřoval k sejmutému víčku pumpičky (viz obrázek).
- Pumpičku dvakrát stiskněte až na doraz, abyste nanесли doporučené množství krému na horní část víčka.
- Pomocí víčka rovnoměrně rozetřete krém do jednoho podpaží.
- U druhého podpaží celý proces opakujte.
- Poté z bezpečnostních důvodů ihned důkladně umyjte víčko a umyjte si ruce vodou a mýdlem. Tento krok je důležitý, aby se zamezilo kontaktu krému s nosem, očima nebo ústy, případně s jinými osobami (viz bod 4.4).
- Zaškrtněte počet ošetření v tabulce na krabici (viz bod 6).



4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Zdravotní stavy, které mohou být zhoršeny anticholinergním účinkem přípravku Axhidrox (např. glaukom, paralytický ileus, nestabilní kardiovaskulární stav při akutním krvácení, těžká ulcerózní kolitida, toxické megakolon komplikující ulcerózní kolitidu, myasthenia gravis, Sjögrenův syndrom).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Axhidrox má být používán s opatrností u pacientů s těžkou hyperplazií prostaty, obstrukcí hrdla močového měchýře nebo s retencí moči v anamnéze či v současnosti.

Co se týče těchto pacientů, lékaři i sami pacienti mají dávat pozor na známky a příznaky retence moči (např. potíže s močením, distenze močového měchýře). Pacienti musí být poučeni, aby okamžitě přestali používat přípravek Axhidrox a poradili se s lékařem, pokud se některé z těchto známek a příznaků objeví.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace nižší než 30 ml/min/1,73 m²) včetně pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu vyžadujícím dialýzu má být Axhidrox používán pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli možným nežádoucím účinkům.

Protože je známým účinkem anticholinergik zvýšená srdeční frekvence, má být Axhidrox používán s opatrností u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, městnavým srdečním selháním, srdeční arytmií a hypertenzí.

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s poruchami hematoencefalické bariéry (např. traumatické poranění mozku během posledního roku, chemoterapie, radioterapie hlavy, operace lebky a mozku, intravenózní používání drog). Tito pacienti mají Axhidrox používat pouze v případě, že jiné možnosti léčby nejsou dostatečně účinné.

Aplikace přípravku Axhidrox do podpaží se má provádět pouze víčkem vícedávkového obalu, nikoliv prsty. Axhidrox se zejména nesmí dostat do očí (viz bod 4.2), protože glykopyrrolonium může způsobit dočasné rozšíření zornic a rozmazané vidění. V případě kontaktu s ústy nebo nosem nelze vyloučit snížení produkce slin nebo nosního sekretu. Pokud se krém dostane do kontaktu s očima, nosem nebo ústy, je třeba tato místa okamžitě vypláchnout velkým množstvím vody, aby se snížilo riziko lokálních nežádoucích účinků.

Aby se vyloučily nežádoucí účinky, je třeba zabránit kontaktu léčené oblasti kůže s jinými oblastmi včetně kůže jiných osob, tj. zakrýt léčenou oblast oblečením (např. při pohlavním styku).

Pokud je kůže podpaží viditelně zanícená nebo poraněná, může to zvýšit riziko lokálních nežádoucích účinků přípravku Axhidrox. Proto se má přípravek Axhidrox používat až po klinickém zotavení nebo ústupu kožních příznaků.

Vzhledem k tomu, že používání přípravku Axhidrox může způsobit sucho v ústech (viz bod 4.8), nelze vyloučit zvýšené riziko vzniku zubního kazu v důsledku sníženého slinění. Doporučuje se proto pečlivá zubní hygiena a pravidelné kontroly u zubního lékaře.

Benzylalkohol může způsobit alergické reakce a mírné lokální podráždění. Cetylstearylalkohol může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Současné podávání přípravku Axhidrox s ostatními léčivými přípravky s anticholinergním účinkem nebylo studováno.

Nelze vyloučit, že současné užívání těchto přípravků může vést ke zvýšení anticholinergních účinků. To platí například pro užívání topiramátu, sedativních antihistaminik, tricyklických antidepresiv, inhibitorů monoaminoxidázy, neuroleptik, antipsychotik a opioidů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání glykopyrtronium-bromidu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Na základě nízké systémové expozice po dermální aplikaci přípravku Axhidrox nejsou tato zjištění považována za relevantní pro dermální použití u lidí při schváleném dávkování. Podávání přípravku Axhidrox v těhotenství lze zvážit, pokud je to nezbytně nutné.

Kojení

Studie na laktujících potkanech prokázaly, že glykopyrtronium a jeho metabolity se po intravenózní a perorální aplikaci distribuují do mléka a nacházejí se zde ve zvýšené míře (podrobnosti viz bod 5.3). Je třeba zabránit kontaktu kojeného dítěte s krémem nebo kůži ošetřenou přípravkem Axhidrox, proto je nutno na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku Axhidrox.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účinku glykopyrtronia na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech prokázaly zhoršenou fertilitu samic při expozicích považovaných za vyšší než maximální expozice u člověka, což naznačuje nízkou klinickou relevanci (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Axhidrox má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po aplikaci přípravku Axhidrox se může vyskytnout rozmazané vidění, únava a závrať (viz bod 4.8). Rozmazané vidění se může vyskytnout zejména v případě, že se přípravek Axhidrox dostane do očí (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 1 %) byly reakce v místě aplikace (15,3 %), sucho v ústech (12,3 %), suché oko (3,3 %), bolest hlavy (1,3 %), suchá kůže (1,3 %), suchost v nose (1,5 %), zácpa (1,3 %) a rozmazané vidění (1,1 %). Zatímco sucho v ústech mělo při delším používání tendenci se zmírňovat, typ a frekvence všech ostatních nežádoucích účinků byly podobné při používání přípravku Axhidrox po dobu 4 týdnů i po dobu 28, 52 nebo 72 týdnů. Nebylo prokázáno, že by se závažnost nežádoucích účinků v průběhu delší léčby zhoršovala.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce

Nežádoucí účinky u pacientů používajících přípravky Axhidrox po dobu až 72 týdnů jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA (tabulka 1). Tabulka obsahuje také údaje ze 14denní studie s krémem s obsahem 0,5 %, 1 % a 2 % glykopyrtronium-bromidu (GPB).

V rámci jednotlivých tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence. V rámci jednotlivých skupin frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány podle této konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech	Zácpa	Suchý ret, břišní distenze, tvrdá stolice, aptyalismus, dyspepsie, nauzea	
Poruchy oka		Suché oko, rozmazané vidění	Pruritus očí, oční hyperemie, nestejná šíře zornic, postižení zraku, iritace oka, mydriáza	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Suchost v nose	Orofaryngeální bolest, pocit přiškrčení v hrdle, sucho v hrdle, ucpaný nos	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Závrať, somnolence, špatná kvalita spánku, poruchy pozornosti, mírná bolest hlavy	
Psychiatrické poruchy			Porucha spánku, úzkost, neklid	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Suchá kůže	Hyperhidróza, pruritus, generalizovaný pruritus, vyrážka, netypický pach kůže, erytém, parapsoriáza, podráždění kůže, suché ruce, atopická dermatitida, ekzém, kožní ložisko, akné, urtikárie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Dermatitida, ekzém, vyrážka, papuly, erytém, iritace, bolest nebo pruritus v místě aplikace	Akné, zduření, suchost, v místě aplikace, indurace vezikul, zjizvení nebo poranění, suchá sliznice, únava	
Infekce a infestace			Folikulitida v místě aplikace, pustuly	
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie	
Srdeční poruchy			Tachykardie	
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita, angioedém
Poruchy ledvin a močových cest			Porucha močení	
Vyšetření			Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu, zvýšené jaterní enzymy, zvýšený bilirubin v krvi a zvýšený střední objem erytrocytu, snížená střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Axhidrox se při lokálním podávání pouze do podpaží považuje za nepravděpodobné.

Pokud se Axhidrox nesprávně používá na jiné části těla (dlaně, chodidla, obličej) nebo na velké plochy těla se zvýšeným pocením, nelze zvýšené riziko nežádoucích účinků nebo předávkování vyloučit. Příznaky předávkování pozorované zejména při systémovém perorálním podání glykopyrronia zahrnovaly zarudnutí kůže s pocitem horka, přehřátí organismu, život ohrožující úpal, suchost kůže a sliznic, mydriázu se ztrátou akomodace, změny duševního stavu a horečku, sinusovou tachykardií, snížení střevních zvuků, funkční ileus, retenci moči, hypertenzi, tremor a myoklonické záškuby.

V případě závažných nebo život ohrožujících příznaků je třeba zvážit podání kvartérní amoniové anticholinesterázy, jako je neostigmin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné dermatologické přípravky, antihidrotika, ATC kód: D11AA01

Mechanismus účinku

Glykopyrronium je kompetitivní antagonist muskarinových acetylcholinových receptorů.

Farmakodynamické účinky

Glykopyrronium inhibuje acetylcholinem řízené účinky na buňky hladkého svalstva a srdečního svalu a na různé žlázy, včetně potních žláz. V potních žlázách to vede ke snížení pocení.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Axhidrox u pacientů s primární axilární hyperhidrózou byly hodnoceny ve studii fáze 3, která se skládala ze 4týdenního období dvojitě zaslepené a placebem kontrolované léčby (část fáze 3a), po níž následovalo otevřené prodloužení léčby až na 72 týdnů (část fáze 3b).

Do 4týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované části fáze 3a pivoční studie bylo zařazeno celkem 171 pacientů (18–65 let). Ve všech léčebných skupinách byl průměrný věk 36 let, 51 % tvořili muži. Téměř všichni byli bělošského původu. Závažnost onemocnění spočívala v těžké primární axilární hyperhidróze (HDSS skóre 3 nebo 4) s produkcí nejméně 50 mg potu v každém podpaží, měřené gravimetricky při pokojové teplotě a vlhkosti odpovídající normálnímu klimatu v dané oblasti po dobu 5 minut.

Primární cílový ukazatel byl definován jako absolutní změna produkce potu u krému s obsahem 1 % GBP oproti placebo od výchozího stavu do 29. dne při posuzování gravimetrickou metodou. Klíčovými sekundárními cílovými ukazateli bylo srovnání krému s obsahem 1 % GBP a placebo, pokud jde o absolutní změnu skóre indexu kvality života při hyperhidróze (HidroQoL) od výchozího stavu do 29. dne, a procento respondentů na základě skóre HDSS ve 29. den (zlepšení o ≥ 2 body).

Po 4 týdnech léčby v placebem kontrolované části fáze 3a vykazovala skupina léčená přípravkem Axhidrox větší, přibližně 2násobné snížení pocení oproti výchozímu stavu než skupina s placebem. Absolutní snížení produkce potu od výchozího stavu do 29. dne bylo statisticky významně vyšší ve skupině používající Axhidrox ve srovnání se skupinou používající placebo (tabulka 2).

Analýza hodnotící klíčové sekundární cílové ukazatele prokázala zlepšení skóre HDSS o 2 a více bodů při léčbě přípravkem Axhidrox ve srovnání s léčbou placebem ($p = 0,0542$). V analýze hodnotící absolutní změny ve skóre HidroQoL byl medián zlepšení významně větší ve skupině léčené přípravkem Axhidrox než ve skupině s placebem ($p < 0,0001$).

Tabulka 2. Údaje z části fáze 3a

	Placebo (n = 84)	1 % GBP (n = 87)	1 % GBP vs. p-hodnoty placeba
Primární cílový ukazatel			
Absolutní změna v produkci potu od výchozího stavu do 29. dne			
Výchozí stav [mg] (průměrná hodnota \pm SD)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Změna do 29. dne [mg] (průměrná hodnota \pm SD)	-83,49 (168,21) ^a	-197,08 (252,41) ^b	0,0038
Relativní změna do 29. dne [%] Medián (95% CI)	-34,32 (-49,71; -2,67) ^a	-64,63 (-73,13; -51,75) ^b	< 0,0001
Redukce pocení o ≥ 50 % oproti výchozímu stavu (počet pacientů, (%))	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114
Klíčové sekundární cílové ukazatele			
Respondenti HDSS (≥ 2bodové zlepšení od výchozího stavu do 29. dne)			
Poměr respondentů, N (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542
Změna HidroQoL od výchozího stavu do 29. dne			
Celkové skóre, medián (rozmezí) Změna do 29. dne	-1,0 (-35-4) ^c	-6,0 (-36-6) ^d	< 0,0001

HDSS = stupnice závažnosti onemocnění hyperhidrózou, HidroQoL = index kvality života při hyperhidróze, CI = interval spolehlivosti, N = počet pacientů, ^aN = 78, ^bN = 77, ^cN = 79, ^dN = 84.

V otevřené dlouhodobé části fáze 3b byla produkce potu významně snížena ve srovnání s výchozím stavem 4 a 12 týdnů po léčbě přípravkem Axhidrox (N = 357 nově zařazených pacientů; $p < 0,0001$ pro 4. i 12. týden) (tabulka 3).

Tabulka 3. Údaje z části fáze 3b

Primární cílový ukazatel (pouze nově zařazení pacienti)		vs. výchozí stav
Absolutní změna v celkové produkci potu hodnocená gravimetrickou metodou od výchozího stavu (den 1b) do 12. týdne		
Výchozí stav [mg] (průměrná hodnota \pm SD) (n = 357)	280,31 (238,24)	
12. týden [mg] (průměrná hodnota \pm SD) (n = 316)	123,64 (149,06)	< 0,0001
Sekundární cílové ukazatele účinnosti (redukce pocení)		
Redukce pocení o ≥ 50 % oproti výchozímu stavu (počet pacientů, (%)), 4. týden	198 (55,5)	
Redukce pocení o ≥ 50 % oproti výchozímu stavu (počet pacientů, (%)), 12. týden	193 (54,1)	

Klíčové sekundární cílové ukazatele (N = 518)		
Respondenti HDSS (≥ 2 bodové zlepšení od výchozího stavu do 12. týdne) - > 25 % respondentů		
Respondenti, N (%)	145 (30,8)	0,0019
Respondenti HDSS (≥ 2 bodové zlepšení od výchozího stavu do 28. týdne) - > 25 % respondentů		
Respondenti, N (%)	152 (29,3)	< 0,0112
Absolutní změna indexu kvality života při hyperhidróze HidroQoL od výchozího stavu do 12. týdne		
Celkové skóre, medián změny do 12. týdne (CI)	-11,0 (-13,0; -10,0) ^a	< 0,0001

HDSS = stupnice závažnosti onemocnění hyperhidrózou, HidroQoL = index kvality života při hyperhidróze, CI = interval spolehlivosti, N = počet pacientů, ^aN = 468

Určité procento respondentů (zlepšení HDSS ≥ 2 body) nedosáhlo po 4 týdnech léčby přípravkem Axhidrox v otevřené, dlouhodobé části fáze 3 studie (N = 357 pacientů) s přípravkem Axhidrox statistické významnosti ($p = 0,0623$). Statistické významnosti však bylo dosaženo po 52 ($p = 0,0072$) a 72 ($p < 0,0002$) týdnech léčby přípravkem Axhidrox. Absolutní změny celkového skóre HidroQoL oproti výchozímu stavu byly statisticky významné ve 4., 8., 28., 52. a 72. týdnu ($p < 0,0001$ pro všechny) po léčbě přípravkem Axhidrox.

Výsledky hlášené pacienty, jako je HDSS a HidroQoL, postupem času prokázaly další zlepšení, a to i přes snížení frekvence aplikace po 4. týdně. Příznaky hyperhidrózy se dále zmírňovaly při dlouhodobém používání po dobu až 72. týdnů léčby.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Axhidrox u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v souladu s plánem pediatrického výzkumu (PIP) ve schválené indikaci (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Axhidrox má lokální účinek, ale dochází i k systémové expozici. Farmakokinetika přípravku Axhidrox byla zkoumána ve farmakokinetické studii u 30 pacientů s primární axilární hyperhidrózou, přičemž byly použity 3 různé síly dávky, 0,5 %, 1 % a 2 % (studie fáze 1b). Při kontinuální aplikaci přípravku Axhidrox jednou denně bylo dosaženo farmakokineticky ustáleného stavu glykopyrronia mezi 7. a 14. dnem léčby. Farmakokinetika 14. den po podání 1 % síly vykazovala průměrnou T_{max} přibližně 4 hodiny, průměrnou (SD) AUC_{0-8h} 128,61 (94,63) h*pg/ml a maximální koncentraci 24,39 (15,23) pg/ml. Celková a maximální expozice glykopyrronia se obecně zvyšovala s dávkou od 4,3 mg do 17,3 mg glykopyrronia (což odpovídá síle 0,5 %, 1 % a 2 %), přičemž hodnoty byly vzhledem k povaze lokálně aplikovaného lokálně působícího léčiva velmi variabilní.

Distribuce

Distribuční objem byl zkoumán ve dvou studiích po i.v. podání u dospělých a dětí a odpovídá celkovému objemu vody v těle. U dospělých tato hodnota činila 0,64 l/kg a u dětí 1,4 l/kg.

Biotransformace

Nebyly provedeny žádné klinické studie, které by hodnotily biotransformaci glykopyrronia u lidí. Proto nejsou známy ani metabolity, ani metabolické cesty.

Eliminace

Po jednorázové lokální aplikaci přípravku Axhidrox byly kvantifikovatelné plazmatické hladiny glykopyrronia detekovatelné po dobu nejméně 24 hodin.

Po intravenózním podání radioaktivně značeného glykopyrronia dospělým se glykopyrronium vylučovalo především ledvinami (85 %) a v menší míře (< 5 %) žlučí. Vylučovalo se většinou v nezměněné formě. Clearance glykopyrronia u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je značně opožděná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka při použití přípravku Axhidrox.

Systémová expozice u pacientů z klinické studie fáze 1b byla 4krát, resp. 7krát nižší (na základě C_{max} resp. AUC) ve srovnání s údaji o expozici u miniprasat po každodenní aplikaci krému s obsahem 2 % GPB po dobu 7 dnů. Při aplikaci krému s obsahem 2 % GPB u miniprasat nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky.

Glykopyrronium bylo negativní v řadě studií genetické toxikologie a nebylo karcinogenní při lokální aplikaci potkanům denně po dobu až 24 měsíců.

Vzhledem k tomu, že systémová expozice glykopyrroniumu po dermální aplikaci u pacientů je nízká s průměrnou hodnotou (SD) v AUC_{0-8h} 128,61 (94,63) h*pg/ml a maximální koncentrací 24,39 (15,23) pg/ml, neočekává se riziko systémové toxicity a reprodukce a vývoje.

U samců potkanů nemělo glykopyrronium po subkutánním podání žádný vliv na plodnost, zatímco u samic bylo zaznamenáno snížení míry početí i míry přežití potomků ve fázi odstavu. Na základě nízké systémové expozice po lokální aplikaci přípravku Axhidrox nejsou tato zjištění považována za relevantní pro dermální použití u lidí. U březích myší, králíků, psů a lidí nebyl pozorován žádný nebo jen omezený přechod placentární bariérou. Glykopyrronium a jeho metabolity se distribuovaly do mléka laktujících potkanů a obecně dosahovaly vyšších koncentrací v mléce ve srovnání s koncentracemi pozorovanými v plazmě (až 11,3krát). Systémová expozice glykopyrroniumu po dermální aplikaci u pacientů je však nízká, a proto by i zvýšené koncentrace v mléce byly stále nízké bez farmakologických nebo toxikologických rizik.

In vitro studie prováděné s přípravkem Axhidrox nevykazují žádný potenciál iritace očí. Na základě velmi nízkého potenciálu senzibilizace u myší nelze ve velmi vzácných případech zcela vyloučit senzibilizační účinek u lidí.

Při aplikaci přípravku Axhidrox se neočekává žádná fototoxicita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzylalkohol (E1519)
Propylenglykol (E1520)
Cetylstearylalkohol
Kyselina citrónová (E330)
Glycerol-monostearát 40-55
Glyceromakrogol-20-monostearát
Natrium-citrát (E331)
Oktyldodekanol
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním stisknutí pumpičky se tento léčivý přípravek smí používat maximálně 12 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vícedávkový obal sestávající z vlastní nádoby (laminátová kapsa z LDPE, PET a hliníku uzavřená v bílé pevné polypropylenové láhvi) a pumpičky a jejího uzávěru (obojí z bílého polypropyleny).

Velikost balení: Jeden obal obsahuje 50 g krému, což odpovídá 124 aplikacím nebo 31 ošetřením v obou podpažích.

Aby nedošlo k překročení počtu ošetření na jeden obal, doporučuje se, aby uživatel počet ošetření vyznačil v tabulce na krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

46/392/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 11. 2023