

1. LEGEMIDLETS NAVN

Axhidrox 2,2 mg/pumpetrykk krem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Glykopyrronium

1 g krem inneholder glykopyrroniumbromid tilsvarende 8 mg glykopyrronium. Ett trykk på pumpen gir 270 mg krem, som inneholder glykopyrroniumbromid, tilsvarende 2,2 mg glykopyrronium.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 21,6 mg cetostearylalkohol, 2,7 mg benzylalkohol og 8,1 mg propylenglykol per pumpetrykk.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Krem

Hvit, blank krem.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Axhidrox er indisert til topisk behandling av alvorlig, primær aksillær hyperhidrose hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk på hud.

Axhidrox er kun for topisk bruk i området under armen og skal ikke brukes på andre områder av kroppen.

Dosering

Den anbefalte dosen med Axhidrox er to pumpetrykk per armhule (tilsvarende 540 mg krem eller 4,4 mg glykopyrronium per armhule). Etter priming må pumpen trykkes helt ned to ganger for å få ønsket dose med 540 mg krem (4,4 mg glykopyrronium).

I løpet av de første 4 ukene av behandlingen må Axhidrox påføres jevnt i hver armhule én gang daglig, helst om kvelden.

Fra og med 5. uke kan hyppigheten av påføringen av Axhidrox reduseres til to ganger i uken avhengig av reduksjonen av aksillær svette.

Det er nødvendig med kontinuerlig behandling av primær aksillær hyperhidrose med Axhidrox for å opprettholde effekten.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Axhidrox hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Sikkerhet og effekt av Axhidrox hos eldre over 65 år har ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyrefunksjon

Axhidrox kan brukes med anbefalt dose hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller pasienter med terminal nyresykdom som krever dialyse bør Axhidrox kun brukes hvis de forventede fordelene veier opp for den potensielle risikoen ettersom den systemiske eksponeringen for glykopyrtronium kan være større hos denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen studier har blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Glykopyrtronium fjernes hovedsakelig ved nyreekskresjon og betydelig økning i eksponering for virkestoffet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon forventes derfor ikke.

Det er ikke påkrevd å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

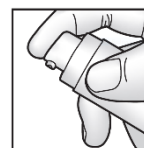
Administrasjonsmåte

Klargjøring av pumpen før første gangs bruk

Flerdosebeholderen må primes før den brukes første gang.

For å få en full initialdose må luften som er fanget i pumpen, fjernes på følgende måte:

- Hold pumpen på skrått (se illustrasjon), og trykk pumpen ned gjentatte ganger til krem kommer ut av åpningen og over på et stykke papir.
- Trykk pumpen langsomt helt ned ytterligere 10 ganger, og ha kremen som er pumpet ut, over på papiret. Kun kast papiret med den dispenserte kremen i avfallsbeholderen.
- Pumpen er nå klar til bruk. Det er ikke nødvendig å klargjøre pumpen gjentatte ganger ved påfølgende bruk.



Regelmessig påføring av kremen

Etter priming påføres kremen ved å bruke lokket på følgende måte:

- Hold pumpen i én hånd med pumpens åpning mot lokket som er tatt av pumpen (se illustrasjon).
- Trykk pumpen helt ned to ganger for å påføre anbefalt mengde krem oppå lokket.
- Påfør kremen jevnt i den ene armhulen ved å bruke lokket.
- Gjenta denne prosessen for den andre armhulen.
- For sikkerhets skyld må du vaske lokket og hendene umiddelbart og grundig med såpe og vann etter påføring. Dette er viktig for å unngå at kremen kommer i kontakt med nese, øyne eller munn eller med andre personer (se pkt. 4.4).
- Kryss av for antall behandlinger i tabellen på ytteresken (se pkt. 6).



4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Medisinske tilstander som kan forverres av den antikolinerge effekten av Axhidrox (f.eks. glaukom, paralytisk ileus, ustabil kardiovaskulær status ved akutt hemoragi, alvorlig ulcerøs kolitt, toksisk megakolon som kompliserer ulcerøs kolitt, myasthenia gravis, Sjögrens syndrom)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Axhidrox skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig prostatahyperplasi, blærehalsobstruksjon eller tidligere eller tilstedeværende urinretensjon.

Hos disse pasientene må leger og pasienter være oppmerksomme på tegn og symptomer på urinretensjon (f.eks. problemer med vannlating, oppblåst blære), og pasienter må instrueres i å seponere Axhidrox umiddelbart og rådføre seg med lege hvis noen av disse tegnene eller symptomene utvikles.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet under 30 ml/min/1,73 m²), inkludert de med terminal nyresykdom som krever dialyse, bør Axhidrox kun brukes hvis de forventede fordelene oppveier den potensielle risikoen. Disse pasientene bør overvåkes nøye for potensielle bivirkninger.

Ettersom økt hjertefrekvens er en kjent effekt av antikolinergika, skal Axhidrox brukes med forsiktighet hos pasienter med koronararteriesykdom, kongestiv hjertesvikt, hjertearytmier og hypertensjon.

Det er ikke utført studier på pasienter med dysfunksjoner i blod-hjerne-barrieren (f.eks. traumatiske hjerneskader i løpet av det siste året, kjemoterapi, strålebehandling av hodet, kirurgi i hodeskallen og hjernen, intravenøse rusavhengige). Axhidrox skal bare brukes av disse pasientene dersom andre behandlingsalternativer ikke er effektive nok.

Påføring av Axhidrox i armhulene skal kun gjøres med lokket til flerdosebeholderen og ikke med fingrene. Det er viktig at Axhidrox ikke kommer inn i øynene (se pkt. 4.2) siden glykopyrtronium kan forårsake midlertidig utvidelse av pupillene og tåkesyn. Ved kontakt med munn eller nese kan en reduksjon i produksjonen av spytt eller neseseksjon ikke utelukkes. Hvis øyne, nese eller munn kommer i kontakt med kremen, må disse områdene skylles umiddelbart med mye vann for å redusere risikoen for lokale bivirkninger.

For å utelukke bivirkninger skal hud-mot-hud-kontakt av det behandlede hudområdet med andre områder, inkludert andres hud, unngås, dvs. ved å dekke det behandlede området med klær (f.eks. under samleie).

Hvis huden i armhulene er synlig betent eller skadet, kan dette øke risikoen for lokale bivirkninger med Axhidrox. Derfor skal Axhidrox kun brukes etter klinisk tilheling av huden eller ved remisjon av symptomer på huden.

Siden bruken av Axhidrox kan forårsake munntørrhet (se pkt. 4.8), kan en økt risiko for karies på grunn av redusert spyttutskillelse, ikke utelukkes. Det anbefales derfor å ha god tannhygiene og regelmessige tannhelsekontroller.

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner og milde, lokale irritasjoner. Cetostearylalkohol kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Samtidig administrering av Axhidrox med andre antikolinergisk virkende legemidler har ikke blitt studert.

Det kan ikke utelukkes at samtidig bruk av disse legemidlene kan føre til en økning i antikolinerge effekter. Det gjelder for eksempel ved bruk av topiramat, beroligende antihistaminer, trisykliske antidepressiva, monoamino-oksidasehemmere, nevroleptika, antipsykotika og opioider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av glykopyrtroniumbromid hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Basert på den lave systemiske eksponeringen etter påføring av Axhidrox på huden, anses ikke disse funnene som relevante for bruk på hud hos mennesker ved godkjent dosering. Bruk av Axhidrox under svangerskap kan vurderes hvis nødvendig.

Amming

Studier på diegivende rotter har vist at glykopyrtronium og dets metabolitter skilles ut i og er tilsatt melk etter intravenøs og oral applikasjon (se pkt. 5.3 for detaljer). Kontakt mellom det diende barnet og kremen eller Axhidrox-behandlet hud skal unngås. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det derfor tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Axhidrox skal avsluttes.

Fertilitet

Det er ingen data om effekten av glykopyrtronium på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har vist nedsatt fertilitet hos hunner ved eksponeringer som anses som over maksimal eksponering for mennesker, noe som indikerer lav klinisk relevans (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Axhidrox har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Tåkesyn, utmattelse og svimmelhet kan oppstå etter administrering av Axhidrox (se pkt. 4.8). Spesielt tåkesyn kan oppstå hvis Axhidrox kommer inn i øynene (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (> 1 %) var reaksjoner på påføringsstedet (15,3 %), munntørrehet (12,3 %), tørre øyne (3,3 %), hodepine (1,3 %), tørr hud (1,3 %), tørrhet i nesen (1,5 %), forstoppelse (1,3 %) og tåkesyn (1,1 %). Munntørrehet hadde en tendens til å avta ved lenger tids bruk, men for alle andre bivirkninger var typen og frekvensen lik ved bruk av Axhidrox i 4 uker samt for 28, 52 eller 72 uker. Det var ingen bevis for at bivirkninger hadde en tendens til å bli mer alvorlige ved lengre behandlingsvarighet.

Bivirkningstabell

Bivirkninger hos pasienter som bruker Axhidrox i opptil 72 uker, er oppført etter MedDRA-organklasser-systemet (tabell 1). Tabellen inkluderer også data fra en 14-dagers studie med henholdsvis 0,5 %, 1 % og 2 % glykopyrtroniumbromidkrem (GPB).

Bivirkningene er rangert etter frekvens innenfor de enkelte organklasser-systemene. Bivirkninger er indisert etter synkende alvorlighetsgrad i de enkelte frekvensgrupperingene. Frekvensene av bivirkninger er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger

Organklassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til 1/100)	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Munntørrhet	Forstoppelse	Leppetørrhet, abdominal distensjon, hard avføring, aptyalisme, dyspepsi, kvalme	
Øyesykdommer		Tørre øyne, tåkesyn	Øyekløe, okulær hyperemi, ulike pupiller, nedsatt syn, øyeirritasjon, mydriasis	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Tørr nese	Orofaryngeal smerte, tetthet i halsen, tørr hals, tett nese	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	Svimmelhet, somnolens, dårlig søvnkvalitet, oppmerksomhetsforstyrrelser, ubehag i hodet	
Psykiatriske lidelser			Søvn sykdom, angst, rastløshet	
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Hud- og underhudssykdommer		Tørr hud	Hyperhidrose, pruritus, generalisert pruritus, utslett, unormal hudlukt, erytem, parapsoriasis, hudirritasjon, tørre hender, atopisk dermatitt, eksem, hudplakk, akne, urtikaria	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Erytem på påføringsstedet, dermatitt, eksem, utslett, papler, irritasjon, smerte eller pruritus	Akne på påføringsstedet, hevelser, tørrhet, vesikler, indurasjon, arr eller sår, tørrhet i slimhinnene, slitenhet	
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Follikulitt på påføringsstedet, pustler	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni	
Hjertesykdommer			Takykardi	
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensitivitet, angioødem
Sykdommer i nyre og urinveier			Urineringsforstyrrelse	
Undersøkelser			QT-forlengelse ved EKG, økning i leverenzymmer, økt bilirubin i blodet og økning i gjennomsnittlig cellevolum, reduksjon i gjennomsnittlig cellehemoglobin-	

Organklassesytem	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $1/100$)	Ikke kjent
			konsentrasjon	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering med Axhidrox anses som usannsynlig ved topisk administrering kun i armhulene.

Hvis Axhidrox brukes feil på andre steder (håndflater, føtter, ansikt) eller på store områder av kroppen med økt svette, kan en økt risiko for bivirkninger eller overdose ikke utelukkes. Tegn på overdose observert spesielt ved systemisk, oral administrering av glykopyrronium inkluderte rødhet i huden med en følelse av varme, overoppheting av kroppen, livstruende heteslag, tørrhet i hud og slimhinner, mydriasis med tap av akkommodasjon, endringer i mental status og feber, sinustakykardi, reduksjon i tarmlyder, funksjonell ileus, urinretensjon, hypertensjon, tremor og myoklone rykninger.

Ved alvorlige eller livstruende symptomer skal administrering av en kvartær ammonium antikolinesterase som f. eks. neostigmin, vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre dermatologiske midler, antihidrotika, ATC- kode: D11AA01

Virkningsmekanisme

Glykopyrronium er en konkurrerende antagonist til de muskarine acetylkinolinreseptorene.

Farmakodynamiske effekter

Glykopyrronium hemmer acetylkinolinindrevne, effekter på glatte muskelceller og hjertemuskelceller og på ulike kjertler, inkludert svettekjertlene. Dette gir en svettereduksjon i svettekjertlene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effekten av Axhidrox hos pasienter med primær aksillær hyperhidrose ble evaluert i en fase 3-studie som bestod av en 4-ukers dobbeltblind og placebokontrollert behandlingsperiode (fase 3a-del), etterfulgt av en åpen forlengelse av behandlingen i opp til 72 uker (fase 3b-del).

Totalt ble 171 pasienter (18-65 år) inkludert i den 4-ukers multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3a-delen av den pivotale studien. På tvers av behandlingsgruppene var gjennomsnittsalderen 36 år, 51 % var menn. Nesten alle var av etnisk hvit opprinnelse. Sykdommens alvorlighetsgrad var alvorlig primær aksillær hyperhidrose (HDSS-skår på 3 eller 4) med minst 50 mg svetteproduksjon i hver aksille målt gravimetrisk ved romtemperatur og ved en fuktighet som samsvarer med det normale klimaet i det området, over en periode på 5 minutter.

Det primære endepunktet ble definert som den absolutte endringen i svetteproduksjonen med 1 % GPB-krem vs. placebo fra baseline til dag 29, vurdert ved gravimetri. Viktige sekundære endepunkter var sammenligningen mellom 1 % GPB-krem og placebo når det gjaldt absolutt endring i skår på

Hyperhidrosis Quality of Life Index (HidroQoL) fra baseline til dag 29, og prosentandelen av respondere basert på HDSS-skår på dag 29 (forbedring med ≥ 2 poeng).

Etter 4 ukers behandling i den placebokontrollerte fase 3a-delen, viste gruppen som ble behandlet med Axhidrox en større, omtrent 2 ganger så stor, svettereduksjon fra baseline enn placebogruppen. Den absolutte reduksjonen i svetteproduksjon fra baseline til dag 29 var statistisk signifikant høyere i Axhidrox-gruppen sammenlignet med placebogruppen (tabell 2).

Analysen som vurderte de viktige sekundære endepunktene viste en forbedring med 2 eller flere poeng i HDSS-skåren på behandling med Axhidrox enn på behandling med placebo ($p=0,0542$). I analysen som vurderte absolutte endringer i HidroQoL-skår, var medianforbedringen signifikant større i gruppen som ble behandlet med Axhidrox enn i placebogruppen ($p < 0,0001$).

Tabell 2. Data fra fase 3a-delen

	Placebo (n=84)	GPB 1 % (n=87)	GPB 1 % kontra placebo P-verdier
Primært endepunkt			
Absolutt endring i svetteproduksjonen fra baseline til dag 29			
Baseline [mg] (gjennomsnitt \pm SD)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Endring til dag 29 [mg] (gjennomsnitt \pm SD)	-83,49 (168,21) ^a	-197,08 (252,41) ^b	0,0038
Relativ endring til dag 29 [%] Median (95 % KI)	-34,32 (-49,71: -2,67) ^a	-64,63 (-73,13: -51,75) ^b	<0,0001
Svettereduksjon på ≥ 50 %, kontra baseline (antall pasienter, (%))	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114
Viktige sekundære endepunkter			
HDSS-respondere (≥ 2-poeng forbedring fra baseline til dag 29)			
Responderrate, N (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542
Endring i HidroQoL fra baseline til dag 29			
Total skår, median (område) endring til dag 29	-1,0 (-35 - 4) ^c	-6,0 (-36 - 6) ^d	<0,0001

HDSS = Hyperhidrosis Disease Severity Scale, HidroQoL = Hyperhidrosis Quality of Life Index, KI = konfidensintervall, N = antall pasienter, ^aN=78, ^bN=77, ^cN=79, ^dN=84.

I den åpne, langsiktige fase 3b-delen ble svetteproduksjonen betydelig redusert sammenlignet med baseline 4 og 12 uker etter behandling med Axhidrox (N=357 nylig rekrutterte pasienter, $p < 0,0001$ for både uke 4 og 12) (tabell 3).

Tabell 3. Data fra fase 3b-delen

Primært endepunkt (kun nyrekrutterte pasienter)		kontra baseline
Absolutt endring i total svetteproduksjon vurdert ved GM fra baseline (dag 1b) til uke 12.		
Baseline [mg] (gjennomsnitt \pm SD) (n=357)	280,31 (238,24)	
Uke 12 [mg] (gjennomsnitt \pm SD) (n=316)	123,64 (149,06)	<0,0001
Sekundære effektendepunkter (svettereduksjon)		
Svettereduksjon på ≥ 50 %, kontra baseline (antall pasienter, (%)) uke 4	198 (55,5)	
Svettereduksjon på ≥ 50 %, kontra baseline (antall pasienter, (%)) uke 12	193 (54,1)	
Viktige sekundære endepunkter (N=518)		
HDSS-respondere (≥ 2-poeng forbedring fra baseline til dag 12) - >25 % respondere		
Respondere, N (%)	145 (30,8)	0,0019
HDSS-respondere (≥ 2-poeng forbedring fra baseline til dag 28) - >25 % respondere		
Respondere, N (%)	152 (29,3)	0,0112

Absolutt endring i hyperhidrose-livskvalitetsindeks, HidroQoL, fra baseline til uke 12

Total skår for median endring til uke 12 (KI)	-11,0 (-13,0, -10,0) ^a	<0,0001
--	-----------------------------------	---------

HDSS = Hyperhidrosis Disease Severity Scale, HidroQoL = Hyperhidrosis Quality of Life Index, KI = konfidensintervall, N = antall pasienter, ^aN=468

Prosentandel av respondere (≥ 2 poeng forbedring i HDSS) nådde ikke statistisk signifikans ($p=0,0623$) etter 4 ukers behandling med Axhidrox i den åpne, langsiktige delen av fase 3-studien (N=357 pasienter) med Axhidrox. Statistisk signifikans ble imidlertid oppnådd etter 52 ($p=0,0072$) og 72 ($p < 0,0002$) ukers behandling med Axhidrox. Absolutte endringer i den totale HidroQoL-skåren fra baseline var statistisk signifikante i uke 4, 8, 28, 52 og 72 ($p < 0,0001$ for alle) etter behandling med Axhidrox.

Pasientrapporterte utfall som HDSS og HidroQoL viste en ytterligere forbedring over tid til tross for reduksjon i bruksfrekvens etter uke 4. Hyperhidrosesyndromene ble ytterligere forbedret ved langvarig bruk ved opptil 72 ukers behandling.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Axhidrox i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved tilstand som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende paediatric investigation plan (PIP), for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Axhidrox har lokal effekt, men systemisk eksponering oppstår. Farmakokinetikken til Axhidrox ble undersøkt i en farmakokinetisk studie hos 30 pasienter med primær aksillær hyperhidrose som hadde 3 forskjellige dosestyrker, 0,5 %, 1 % og 2 % (fase 1b-studie). Ved kontinuerlig bruk av Axhidrox én gang daglig, ble steady-state-farmakokinetikken til glykopyrronium oppnådd mellom dag 7 og 14 av behandlingen. Farmakokinetikken på dag 14 etter administrering av styrken på 1 %, viste en gjennomsnittlig T_{max} på ca. 4 timer, en gjennomsnittlig (SD) AUC_{0-8t} på 128,61 (94,63) t*pg/ml, og en maksimal konsentrasjon på 24,39 (15,23) pg/ml. Total og maksimal glykopyrroniumeksponering økte generelt ved en dose på 4,3 mg til 17,3 mg glykopyrronium (tilsvarende en styrke på henholdsvis 0,5 %, 1 % og 2 %), med svært varierende verdier på grunn av egenskapene til det lokalt påførte, lokalt virkende legemidlet.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet ble undersøkt i to studier etter i.v.-administrering hos voksne og barn og korresponderer til det totale kroppsvannet. Det var 0,64 l/kg hos voksne og 1,4 l/kg hos barn.

Biotransformasjon

Det ble ikke utført noen kliniske studier for å vurdere biotransformasjonen til glykopyrronium hos mennesker. Derfor er verken metabolittene eller den metabolske veien kjent.

Eliminasjon

Etter én lokal påføring av Axhidrox, kunne kvantifiserbare plasmanivåer av glykopyrronium påvises i minst 24 timer.

Etter intravenøs administrering av radioaktivt merket glykopyrronium til voksne, ble glykopyrronium hovedsakelig utskilt via nyrene (85 %) og en mindre andel (<5 %) via gallen. Dette skjedde stort sett i uendret form. Clearance av glykopyrronium hos pasienter med alvorlig nyresvikt er vesentlig forsinket.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker ved bruk av Axhidrox, basert på standard studier på dyr, når det gjelder sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons og utviklingstoksisitet.

Den systemiske eksponeringen hos pasienter fra den kliniske fase 1b-studien var 4 eller 7 ganger lavere (basert på henholdsvis C_{max} eller AUC), sammenlignet med eksponeringsdata hos minigriser etter daglig påføring av 2 % GPB-krem i 7 dager. Det ble ikke observert noen bivirkninger ved behandling av minigriser med 2 % GPB-krem.

Glykopyrrolonium var negativt i en rekke studier av genetisk toksikologi og var ikke kreftfremkallende når det ble topisk påført rotter daglig i opptil 24 måneder.

Siden den systemiske eksponeringen av glykopyrrolonium etter påføring på huden hos pasienter er lav, med gjennomsnitt (SD) i AUC_{0-8t} på 128,61 (94,63) t*pg/ml og en maksimal konsentrasjon på 24,39 (15,23) pg/ml, er det ingen risiko for systemisk toksisitet, og reproduksjon og utvikling forventes.

Etter subkutan administrering hos hannrotter viste glykopyrrolonium ingen effekt på fertiliteten, men hos hunner ble det observert en reduksjon i både unnfangelsesraten og overlevelsesraten til avkommet i avvenningsfasen. Basert på den lave systemiske eksponeringen etter topisk applikasjon av Axhidrox, anses ikke disse funnene som relevante for dermal bruk hos mennesker. Ingen eller begrenset overføring til placenta ble observert hos drektige mus, kaniner, hunder og gravide mennesker. Glykopyrrolonium og dets metabolitter ble skilt ut i melken til diegivende rotter, og nådde generelt høyere konsentrasjoner i melk sammenlignet med de som ble observert i plasma (opptil 11,3 ganger). Systemisk eksponering av glykopyrrolonium etter dermal applikasjon hos pasienter er imidlertid lav, og derfor kommer melk med høyere konsentrasjon fortsatt også til å være lav og uten noen farmakologisk eller toksikologisk bekymring.

In vitro-studier utført med Axhidrox viser ikke noe potensial for øyeirritasjon. Det svært lave potensialet for sensibilisering hos mus gjør at en sensibiliseringseffekt hos mennesker ikke helt kan utelukkes i svært sjeldne tilfeller.

Det forventes ingen fototoksisitet ved bruk av Axhidrox.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Benzylalkohol (E1519)
Propylenglykol (E1520)
Cetostearylalkohol
Sitronsyre (E330)
Glyserolmonostearat 40-55
Makrogol 20 glyserolmonostearat
Natriumsitrat (E331)
Oktyldodekanol
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter første pumpetrykk kan legemidlet brukes i maksimalt 12 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flerdosebeholder som består av en beholderdel (laminert pose av LDPE, PET og aluminium innkapslet i en hvit, stiv polypropylenflaske) og en pumpedel og dens overløkk (begge av hvit polypropylen).

Pakningsstørrelse: En beholder som inneholder 50 g krem, tilsvarende 124 pumpetrykk, eller 31 behandlinger, i begge armhuler.

For ikke å overskride antall behandlinger per beholder kan brukeren merke tallet i tabellen på ytterkartongen.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, TYSKLAND
Tlf.: +49 (0)521 8808-05
Faks: +49 (0)521 8808-334
E-post: aw-info@drwolffgroup.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-13944

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. august 2022

10. OPPDATERINGSDATO

15.01.2024