

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axhidrox

2,2 mg/dozę, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Glikopironium

1 g kremu zawiera glikopironiowy bromek w ilości odpowiadającej 8 mg glikopironium. Jedna doza (jedno naciśnięcie pompki dozującej) dostarcza 270 mg kremu zawierającego glikopironiowy bromek w ilości odpowiadającej 2,2 mg glikopironium.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 21,6 mg alkoholu cetostearylowego, 2,7 mg alkoholu benzylowego i 8,1 mg glikolu propylenowego w dozie dostarczonej po każdorazowym naciśnięciu pompki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem

Biały, błyszczący krem

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Axhidrox jest wskazany w miejscowym leczeniu ciężkiej, pierwotnej nadpotliwości pach u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie na skórę

Produkt leczniczy Axhidrox jest przeznaczony wyłącznie do stosowania miejscowego pod pachami i nie jest przeznaczony do stosowania na innych obszarach ciała.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Axhidrox to dwie dozy (dwa naciśnięcia pompki dozującej) na jeden dół pachowy (co odpowiada 540 mg kremu lub 4,4 mg glikopironium na dół pachowy). Po przygotowaniu, należy dwukrotnie nacisnąć pompkę do końca, aby uzyskać pożądaną dawkę 540 mg kremu (4,4 mg glikopironium).

W czasie pierwszych 4 tygodni leczenia, produkt leczniczy Axhidrox należy nakładać równomiernie na każdy dół pachowy, raz na dobę, najlepiej wieczorem.

Od 5. tygodnia częstość stosowania produktu leczniczego Axhidrox można zmniejszyć do 2 razy na tydzień, w zależności od stopnia zmniejszenia potliwości pach.

W celu utrzymania działania konieczne jest ciągłe leczenie pierwotnej nadpotliwości pach produktem leczniczym Axhidrox.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Axhidrox u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Axhidrox u pacjentów w podeszłym wieku, powyżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek można stosować produkt leczniczy Axhidrox w zalecanej dawce. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, wymagających dializy, produkt leczniczy Axhidrox należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na glikopironium może być większa w tej populacji (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Glikopironium jest usuwane głównie przez nerki, dlatego nie należy się spodziewać znacznego zwiększenia ekspozycji na substancję czynną u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Przygotowanie pompki przed pierwszym użyciem

Pojemnik wielodawkowy wymaga przygotowania przed jego pierwszym użyciem.

W celu uzyskania pełnej dawki początkowej, należy usunąć znajdujące się w pompce powietrze w następujący sposób:

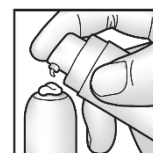
- Trzymając pompkę pod kątem (patrz rysunek), należy ją kilkukrotnie nacisnąć w dół, aż do czasu wypłynięcia kremu z otworu na kawałek papieru.
- Powoli nacisnąć pompkę do końca jeszcze 10 razy i nałożyć wyciśnięty krem na papier. Papier z wyciśniętym kremem należy wyrzucić wyłącznie do kosza na śmieci.
- Pompka jest gotowa do użycia. Nie jest konieczne ponowne przygotowanie pompki przed kolejnym użyciem.



Regularne nakładanie kremu

Po przygotowaniu, krem nakłada się za pomocą wieczka w poniżej opisany sposób:

- Pompkę należy trzymać w jednej ręce, tak aby otwór pompki był skierowany w stronę zdjętego wieczka pompki (patrz rysunek).
- Pompkę należy nacisnąć do końca dwa razy, aby nałożyć zalecaną ilość kremu na wierzch wieczka.
- Za pomocą wieczka należy równomiernie rozprowadzić krem w jednym dole pachowym.
- Powtórzyć ten proces dla drugiego dołu pachowego.



- Następnie, dla zachowania bezpieczeństwa, należy natychmiast i dokładnie umyć wieczko i ręce wodą z mydłem. Ważne jest, aby unikać kontaktu kremu z nosem, oczami lub ustami, a także aby inne osoby nie dotykały kremu (patrz punkt 4.4).
- W tabeli na pudełku tekturowym należy zaznaczyć numer kolejnej nałożonej dawki leczniczej (patrz punkt 6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stany chorobowe, które mogą ulec nasileniu w wyniku działania antycholinergicznego produktu leczniczego Axhidrox (np. jaskra, niedrożność porażenna jelit, niestabilny stan układu krążenia związany z ostrym krwotokiem, ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego, toksyczne rozdęcie okrężnicy, będące powikłaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, miastenia, zespół Sjögrena).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Axhidrox należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężkim rozrostem gruczołu krokowego, niedrożnością szyi pęcherza moczowego lub występującym w wywiadzie lub obecnie zatrzymaniem moczu.

W przypadku tych pacjentów, lekarze i pacjenci powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrzymania moczu (np. trudności z oddawaniem moczu, rozdęty pęcherz), a pacjentów należy poinstruować, aby natychmiast przerwali stosowanie produktu leczniczego Axhidrox i skonsultowali się z lekarzem, jeśli wystąpią takie objawy przedmiotowe lub podmiotowe.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 mL/min./1,73 m²), w tym ze schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializy, produkt leczniczy Axhidrox należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Tych pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem potencjalnych działań niepożądanych.

Ponieważ zwiększenie częstości akcji serca jest znanym działaniem leków antycholinergicznym, produkt leczniczy Axhidrox należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu serca i nadciśnieniem tętniczym.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami bariery krew-mózg (np. urazowe uszkodzenie mózgu w ciągu ostatniego roku, chemioterapia, radioterapia w obrębie głowy, operacje czaszki i mózgu, osoby uzależnione od narkotyków podawanych dożylnie). Produkt leczniczy Axhidrox należy stosować u tych pacjentów tylko w przypadkach, gdy inne sposoby leczenia nie są wystarczająco skuteczne.

Produkt leczniczy Axhidrox należy nakładać w dołach pachowych wyłącznie za pomocą wieczka pojemnika wielodawkowego, a nie palcami. W szczególności, produkt leczniczy Axhidrox nie może dostać się do oczu (patrz punkt 4.2), ponieważ glikopironium może powodować tymczasowe rozszerzenie źrenic i niewyraźne widzenie. W przypadku kontaktu z jamą ustną lub nosem, nie można wykluczyć zmniejszenia wytwarzania śliny lub wydzielin nosowych. W przypadku kontaktu kremu z oczami, nosem lub jamą ustną, należy niezwłocznie przemyć te obszary dużą ilością wody, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia miejscowych działań niepożądanych.

W celu wykluczenia działań niepożądanych, należy unikać kontaktu leczonego obszaru skóry z innymi obszarami skóry, w tym ze skórą innych osób, np. poprzez przykrycie leczonego obszaru ubraniem (np. podczas stosunku).

Jeśli widoczny jest stan zapalny lub zranienia skóry dołów pachowych, może to zwiększyć ryzyko wystąpienia miejscowych działań niepożądanych podczas stosowania produktu leczniczego Axhidrox. Z tego powodu, produkt leczniczy Axhidrox należy stosować dopiero po poprawie klinicznej lub ustąpieniu objawów skórnych.

Ponieważ stosowanie produktu leczniczego Axhidrox może powodować suchość w jamie ustnej (patrz punkt 4.8), nie można wykluczyć ryzyka próchnicy z powodu zmniejszenia wydzielania śliny. Z tego powodu zaleca się dokładną higienę jamy ustnej i regularne kontrole stanu zdrowia zębów.

Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne i łagodne miejscowe podrażnienie. Alkohol cetostearylowy może powodować miejscową reakcję skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Axhidrox z innymi produktami leczniczymi o działaniu antycholinergicznym.

Nie można wykluczyć, że jednoczesne stosowanie tych produktów może prowadzić do nasilenia działania antycholinergicznego. Dotyczy to na przykład stosowania topiramatu, uspokajających leków przeciwhistaminowych, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów monoaminooksydazy, neuroleptyków, leków przeciwpsychotycznych i opioidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania glikopironiowego bromku u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względu na niską ekspozycję ogólnoustrojową po zastosowaniu produktu leczniczego Axhidrox na skórę, wyniki te nie są uważane za istotne dla stosowania przez ludzi na skórę przy zatwierdzonym dawkowaniu. Można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Axhidrox w okresie ciąży, jeśli jest to konieczne.

Karmienie piersią

Badania na szczurach w okresie laktacji wykazały, że glikopironium i jego metabolity przenikają do mleka i utrzymują się w nim po podaniu dożylnym i doustnym (szczegółowe informacje, patrz punkt 5.3).

Należy unikać kontaktu dziecka karmionego piersią z kremem lub skórą leczoną produktem leczniczym Axhidrox, dlatego należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Axhidrox, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu glikopironium na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano zaburzenia płodności u samic w przypadku ekspozycji uznawanej za przekraczającą maksymalną ekspozycję u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie kliniczne (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Axhidrox wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po zastosowaniu produktu leczniczego Axhidrox może występować niewyraźne widzenie, zmęczenie i zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Niewyraźne widzenie może wystąpić w szczególności po dostaniu się produktu leczniczego Axhidrox do oczu (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 1%) były reakcje w miejscu podania (15,3%), suchość w jamie ustnej (12,3%), suchość oczu (3,3%), ból głowy (1,3%), suchość skóry (1,3%), suchość

w jamie nosowej (1,5%), zaparcia (1,3%) i niewyraźne widzenie (1,1%). Podczas gdy suchość w jamie ustnej miała tendencję do zmniejszania się przy dłuższym stosowaniu, rodzaj i częstość występowania wszystkich pozostałych działań niepożądanych były podobne przy stosowaniu produktu leczniczego Axhidrox przez 4 tygodnie, jak również przez 28 tygodni, 52 tygodnie lub 72 tygodnie. Nie było dowodów na to, że działania niepożądane miały tendencję do nasilania się podczas dłuższego okresu leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące u pacjentów stosujących produkt leczniczy Axhidrox do 72 tygodni wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (Tabela 1). Tabela zawiera również dane z 14-dniowego badania z użyciem kremu zawierającego glikopironiowy bromek (GPB) o stężeniu 0,5%, 1% i 2%.

W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane są uporządkowane według częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania działań niepożądanych jest określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia	Suchość warg, rozdęcie brzucha, twarde stolec, brak wytwarzania śliny, niestrawność, nudności	
Zaburzenia oka		Suchość oka, niewyraźne widzenie	Świąd oka, przekrwienie oczu, nierówne źrenice, zaburzenia widzenia, podrażnienie oczu, rozszerzenie źrenic	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Suchość jamy nosowej	Ból jamy ustnej i gardła, ucisk w gardle, suchość w gardle, przekrwienie błony śluzowej nosa	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Zawroty głowy, senność, słaba jakość snu, zaburzenia uwagi, uczucie dyskomfortu w głowie	
Zaburzenia psychiczne			Zaburzenia snu, lęk, niepokój psychoruchowy	
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Suchość skóry	Nadmierna potliwość, świąd, uogólniony świąd, wysypka, nietypowy zapach	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Częstość nieznana
			skóry, rumień, przyłuszczyca, podrażnienie skóry, suchość rąk, atopowe zapalenie skóry, wyprysk, tarczki na skórze, trądzik, pokrzywka	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zapalenie skóry, wyprysk, wysypka, grudki, rumień, podrażnienie, ból lub świąd w miejscu podania	Trądzik w miejscu podania, obrzęk, suchość, pęcherzyki, stwardnienie, blizna lub rana, suchość błon śluzowych, zmęczenie	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie mieszków włosowych w miejscu podania, krosty	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość	
Zaburzenia serca			Tachykardia	
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zaburzenia mikcji	
Badania diagnostyczne			Wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi oraz zwiększenie średniej objętości krwinki czerwonej, zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny w krwince czerwonej	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego Axhidrox uważa się za mało prawdopodobne przy podawaniu miejscowym tylko na doły pachowe.

W przypadku nieprawidłowego stosowania produktu leczniczego Axhidrox na inne części ciała (dłonie, stopy, twarz) lub duże powierzchnie ciała o zwiększonej potliwości nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych lub przedawkowania. Objawami przedawkowania obserwowanymi szczególnie przy ogólnoustrojowym doustnym podawaniu glikopironium były: zaczerwienienie skóry z uczuciem ciepła, przegrzanie organizmu, zagrażający życiu udar cieplny, suchość skóry i błon śluzowych, rozszerzenie źrenic z utratą akomodacji, zmiany stanu psychicznego i gorączka, tachykardię zatokową, zmniejszenie szumów jelitowych, czynnościowa niedrożność jelita, zatrzymanie moczu, nadciśnienie tętnicze, drżenia i drgawki miokloniczne.

W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów należy rozważyć podanie czwartorzędowego związku amoniowego antycholinesterazy, takiego jak neostygmina.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne, preparaty przeciwpotne, kod ATC: D11AA01

Mechanizm działania

Glikopironium jest konkurencyjnym antagonistą muskarynowych receptorów acetylocholino.

Działanie farmakodynamiczne

Glikopironium hamuje wywołane acetylocholinal działaniem na komórki mięśni gładkich i mięśnia sercowego oraz na różne gruczoły, w tym gruczoły potowe. W gruczołach potowych powoduje to zmniejszenie wydzielania potu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Axhidrox u pacjentów z pierwotną nadpotliwością pach oceniano w badaniu fazy III, składającym się z 4-tygodniowego okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanego placebo (faza IIIa), po którym nastąpiło przedłużenie leczenia do 72 tygodni jako badanie otwarte (faza IIIb).

Łącznie 171 pacjentów (18-65 lat) zostało włączonych do 4-tygodniowego, wielośrodowego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo kluczowego badania fazy IIIa. W grupach terapeutycznych średni wiek pacjentów wynosił 36 lat, 51% stanowili mężczyźni. Pochodzenie etniczne prawie wszystkich uczestników badania to rasa biała. Nasilenie choroby to ciężka pierwotna nadpotliwość pach (wynik w skali HDSS 3 lub 4) z wytwarzaniem co najmniej 50 mg potu w ciągu 5 minut w każdej z pach, mierzonym grawimetrycznie w temperaturze pokojowej i przy wilgotności odpowiadającej normalnemu klimatowi na tym obszarze.

Pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany jako bezwzględna zmiana w wytwarzaniu potu przy zastosowaniu kremu GPB 1% w porównaniu z placebo od wartości wyjściowej do dnia 29., oceniana za pomocą grawimetrii. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi było porównanie pomiędzy kremem GPB 1% a placebo w zakresie bezwzględnej zmiany wyniku Indeksu Jakości Życia z Nadpotliwością (ang. *Hyperhidrosis Quality of Life Index*, HidroQoL) od wartości wyjściowej do

dnia 29 oraz odsetek osób, które odpowiedziały na leczenie na podstawie wyniku HDSS w dniu 29. (poprawa o ≥ 2 punkty).

Po 4 tygodniach leczenia w kontrolowanej placebo fazie IIIa grupa leczona produktem leczniczym Axhidrox wykazała około 2-krotne większe, zmniejszenie wytwarzania potu w stosunku do wartości wyjściowej niż grupa placebo. Bezwzględne zmniejszenie wytwarzania potu od wartości wyjściowej do dnia 29. było statystycznie istotnie większe w grupie produktu leczniczego Axhidrox w porównaniu z grupą placebo (Tabela 2).

Analiza oceniająca główne drugorzędowe punkty końcowe wykazała poprawę o 2 lub więcej punktów w skali HDSS w przypadku leczenia produktem leczniczym Axhidrox w porównaniu z placebo ($p = 0,0542$). W analizie oceniającej bezwzględne zmiany w skali HidroQoL mediana wartości poprawy była istotnie większa w grupie leczonej produktem leczniczym Axhidrox niż w grupie placebo ($p < 0,0001$).

Tabela 2. Dane z fazy IIIa

	Placebo (n = 84)	GPB 1% (n = 87)	Wartości p dla GPB 1% w porównaniu do placebo
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Bezwzględna zmiana w wytwarzaniu potu od wartości wyjściowej do dnia 29.			
Wartość wyjściowa [mg] (średnia \pm SD)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Zmiana do dnia 29 [mg] (średnia \pm SD)	-83,49 (168,21) ^a	-197,08 (252,41) ^b	0,0038
Względna zmiana do dnia 29 [%] Mediana (95% CI)	-34,32 (-49,71; -2,67) ^a	-64,63 (-73,13; -51,75) ^b	< 0,0001
Zmniejszenie wytwarzania potu wynoszące $\geq 50\%$, w porównaniu z wartością wyjściową (liczba pacjentów, (%))	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114
Główne drugorzędowe punkty końcowe			
Osoby, u których uzyskano odpowiedź w skali HDSS (≥ 2-punktowa poprawa od wartości wyjściowej do dnia 29.)			
Osoby, u których uzyskano odpowiedź, n (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542
Zmiana w skali HidroQoL od wartości wyjściowej do dnia 29			
Punktacja łączna, mediana (zakres) zmiany do dnia 29.	-1,0 (-35-4) ^c	-6,0 (-36-6) ^d	< 0,0001

HDSS = ang. Hyperhidrosis Disease Severity Scale = skala nasilenia nadpotliwości; HidroQoL = ang. Hyperhidrosis Quality of Life Index = Indeks Jakości Życia z Nadpotliwością, CI = ang. confidence interval = przedział ufności, n = liczba pacjentów, ^an = 78, ^bn = 77, ^cn = 79, ^dn = 84.

W otwartym, długoterminowym badaniu fazy IIIb wytwarzanie potu było istotnie zmniejszone w porównaniu z wartością wyjściową po 4 i 12 tygodniach leczenia produktem leczniczym Axhidrox (n = 357 nowo włączonych pacjentów; $p < 0,0001$ dla tygodnia 4 i 12) (Tabela 3).

Tabela 3. Dane z fazy IIIb

Pierwszorzędowy punkt końcowy (tylko nowo włączeni pacjenci)		w porównaniu z wartością wyjściową
Bezwzględna zmiana całkowitego wytwarzania potu ocenianego za pomocą grawimetrii od wartości wyjściowej (dzień 1b) do tygodnia 12.		
Wartość wyjściowa [mg] (średnia \pm SD) (n = 357)	280,31 (238,24)	

Tydzień 12 [mg] (średnia \pm SD) (n = 316)	123,64 (149,06)	< 0,0001
Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (zmniejszenie wytwarzania potu):		
Zmniejszenie wytwarzania potu wynoszące \geq 50%, w porównaniu z wartością wyjściową (liczba pacjentów, (%)) tydzień 4	198 (55,5)	
Zmniejszenie wytwarzania potu wynoszące \geq 50%, w porównaniu z wartością wyjściową (liczba pacjentów, (%)) tydzień 12	193 (54,1)	
Główne drugorzędowe punkty końcowe (n = 518)		
Osoby, u których uzyskano odpowiedź w skali HDSS (\geq 2-punktowa poprawa od wartości wyjściowej do tygodnia 12.) - > 25% osób, u których uzyskano odpowiedź		
Osoby, u których uzyskano odpowiedź, n (%)	145 (30,8)	0,0019
Osoby, u których uzyskano odpowiedź w skali HDSS (\geq 2-punktowa poprawa od wartości wyjściowej do tygodnia 28.) - > 25% osób, u których uzyskano odpowiedź		
Osoby, u których uzyskano odpowiedź, n (%)	152 (29,3)	0,0112
Bezwzględna zmiana w indeksie jakości życia z nadpotliwością HidroQoL od wartości wyjściowej do tygodnia 12.		
Punktacja łączna, mediana zmiany do tygodnia 12. (CI)	-11,0 (-13,0; -10,0) ^a	< 0,0001

HDSS = ang. *Hyperhidrosis Disease Severity Scale* = skala nasilenia nadpotliwości, HidroQoL (ang. *Hyperhidrosis Quality of Life Index*) = Indeks Jakości Życia z Nadpotliwością, CI = confidence interval = przedział ufności, n = liczba pacjentów, ^aN = 468

Odsetek osób, u których uzyskano odpowiedź (poprawa o \geq 2 punkty w skali HDSS), nie osiągnął istotności statystycznej ($p = 0,0623$) po 4 tygodniach leczenia produktem leczniczym Axhidrox w otwartej, długoterminowej części badania fazy III (n = 357 pacjentów) z użyciem produktu leczniczego Axhidrox. Istotność statystyczną osiągnięto jednak po 52 ($p = 0,0072$) i 72 ($p < 0,0002$) tygodniach leczenia produktem leczniczym Axhidrox. Bezwzględne zmiany w całkowitym wyniku w skali HidroQoL w stosunku do wartości wyjściowej były statystycznie istotne w 4., 8., 28., 52. i 72. tygodniu ($p < 0,0001$ dla wszystkich) po leczeniu produktem leczniczym Axhidrox.

Wyniki zgłaszane przez pacjentów, takie jak HDSS i HidroQoL, wykazały dalszą poprawę w czasie mimo zmniejszenia częstości podawania po 4. tygodniu. Objawy nadpotliwości uległy dalszemu złagodzeniu przy długotrwałym leczeniu przez okres do 72. tygodnia.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Axhidrox w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonym wskazaniu, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań dzieci i młodzieży (ang. *Paediatric Investigation Plan*, PIP) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt leczniczy Axhidrox działa miejscowo, ale występuje ekspozycja ogólnoustrojowa. Farmakokinetykę produktu leczniczego Axhidrox zbadano w badaniu farmakokinetycznym u 30 pacjentów z pierwotną nadpotliwością pach, stosując 3 różne dawki: 0,5%, 1% i 2% (badanie fazy Ib). W przypadku ciągłego stosowania produktu leczniczego Axhidrox raz na dobę farmakokinetyczny stan stacjonarny glikopironium został osiągnięty pomiędzy dniem 7 a 14 leczenia. Farmakokinetyka w dniu 14. po podaniu produktu o mocy 1% wykazała średni T_{max} wynoszący ok. 4 godzin, średnie (SD) AUC_{0-8h} wynoszące 128,61 (94,63) h*pg/mL i maksymalne stężenie 24,39 (15,23) pg/mL. Całkowita i maksymalna ekspozycja na glikopironium ogólnie zwiększała się wraz z dawką od 4,3 mg do 17,3 mg glikopironium (co odpowiada odpowiednio mocy 0,5%, 1% i 2%), przy czym wartości były bardzo zmienne, ze względu na charakter miejscowo stosowanego leku o działaniu miejscowym.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji została zbadana w dwóch badaniach po podaniu dożylnym, u dorosłych i dzieci, i odpowiada całkowitej objętości wody w organizmie. Wynosiła 0,64 L/kg u dorosłych i 1,4 L/kg u dzieci.

Metabolizm

Nie przeprowadzono badań klinicznych w celu oceny metabolizmu glikopironium u ludzi. Z tego powodu nie są znane ani metabolity, ani szlak metaboliczny.

Eliminacja

Po jednorazowym zastosowaniu miejscowym produktu leczniczego Axhidrox mierzone stężenia glikopironium w osoczu były wykrywane przez co najmniej 24 godziny.

Po podaniu dożylnym radioaktywnie znakowanego glikopironium dorosłym, glikopironium było wydalone głównie przez nerki (85%) i w mniejszym stopniu (< 5%) z żółcią, przeważnie w postaci niezmienionej. Klirens glikopironium u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest znacznie opóźniony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z przeprowadzonych na zwierzętach konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka stosującego produkt leczniczy Axhidrox.

Ekspozycja ogólnoustrojowa u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych fazy Ib była 4-krotnie lub 7-krotnie mniejsza (odpowiednio na podstawie C_{max} lub AUC) w porównaniu z danymi dotyczącymi ekspozycji u świnek miniaturowych po codziennym stosowaniu kremu 2% GPB przez 7 dni. Podczas leczenia świnek miniaturowych kremem 2% GPB nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych.

Nie stwierdzono szkodliwego działania glikopironium w szeregu badań dotyczących genotoksyczności i nie wykazano działania rakotwórczego po codziennym stosowaniu miejscowym u szczurów przez okres do 24 miesięcy.

Ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na glikopironium po zastosowaniu na skórę u pacjentów jest mała, ze średnią (SD) wartością AUC_{0-8h} wynoszącą 128,61 (94,63) h*pg/mL i stężeniem maksymalnym wynoszącym 24,39 (15,23) pg/mL, nie przewiduje się ryzyka toksyczności ogólnoustrojowej oraz wpływu na reprodukcję i rozwój.

U samców szczurów, glikopironium po podaniu podskórnym nie miało wpływu na płodność, natomiast u samic w fazie odsadzania zauważono zmniejszenie zarówno wskaźnika poczęć, jak i przeżywalności potomstwa. Ze względu na małą ekspozycję ogólnoustrojową po miejscowym zastosowaniu produktu leczniczego Axhidrox, wyniki te nie są uważane za istotne dla stosowania na skórę u ludzi. U myszy, królików, psów i ludzi w okresie ciąży nie obserwowano lub obserwowano ograniczone przenikanie do łożyska. Glikopironium i jego metabolity przenikały do mleka szczurów w okresie laktacji i ogólnie osiągały większe stężenia w mleku w porównaniu ze stężeniami obserwowanymi w osoczu (do 11,3 razy). Jednakże, ekspozycja ogólnoustrojowa na glikopironium po zastosowaniu na skórę u pacjentów jest mała i w związku z tym stężenia uzyskane w mleku również byłyby małe i nie stanowiłyby zagrożenia farmakologicznego ani toksykologicznego.

Badania *in vitro* przeprowadzone z użyciem produktu leczniczego Axhidrox nie wykazują żadnego działania drażniącego na oczy. Na podstawie bardzo małego potencjału uczulającego u myszy, nie można całkowicie wykluczyć działania uczulającego u ludzi w bardzo rzadkich przypadkach. Nie przewiduje się fototoksyczności po zastosowaniu produktu leczniczego Axhidrox.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy (E 1519)
Glikol propylenowy (E 1520)
Alkohol cetostearylowy
Kwas cytrynowy (E 330)
Glicerolu monostearynian 40-55 typu II
Makrogolo-20-glicerolu monostearynian typu II
Sodu cytrynian (E 331)
Oktylododekanol
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika: 12 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik wielodawkowy (biała sztywna butelka z polipropylenu (PP), wewnątrz torebka z laminatu LDPE/PET/Aluminium) z pompką dozującą i wieczkiem (oba z białego polipropylenu (PP)) w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: jeden pojemnik zawiera 50 g kremu, co odpowiada 124 dozom (naciśnięciom pompki dozującej) lub 31 dawkom leczniczym dla obu dołów pachowych.

Aby nie przekroczyć liczby dawek leczniczych z pojemnika, użytkownik powinien zaznaczać jej numer w tabeli na pudełku tekturowym po każdym nałożeniu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27903

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.07.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.06.2024