

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Axhidrox 2,2 mg/pumpning kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Glykopyrronium

1 g kräm innehåller glykopyrroniumbromid, motsvarande 8 mg glykopyrronium. En pumpning ger 270 mg kräm, som innehåller glykopyrroniumbromid, motsvarande 2,2 mg glykopyrronium.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 21,6 mg cetostearylalkohol, 2,7 mg bensylalkohol och 8,1 mg propylenglykol per pumpning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm

Vit, blank kräm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Axhidrox är avsett för lokal behandling av svår primär axillär hyperhidros hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Kutan användning

Axhidrox är endast avsett för lokal användning i armhålan och inte för användning på andra kroppsområden.

Dosering

Rekommenderad dos av Axhidrox är två pumpningar per armhåla (motsvarande 540 mg kräm eller 4,4 mg glykopyrronium per armhåla). Efter att pumpen förberetts måste pumpen tryckas ned helt två gånger för att få önskad dos om 540 mg kräm (4,4 mg glykopyrronium).

Under de första 4 behandlingsveckorna ska Axhidrox appliceras jämnt i varje armhåla, en gång dagligen, helst på kvällen.

Från och med vecka 5 kan appliceringen av Axhidrox minskas till två gånger per vecka, beroende på minskningen av axillär svettning.

Kontinuerlig behandling av primär axillär hyperhidros med Axhidrox krävs för att bibehålla effekten.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Axhidrox för barn under 12 år har inte fastställts.

Axhidrox kan användas till ungdomar från 12 års ålder med samma dos och regim som hos vuxna (se avsnitt 4.4).

En förälder eller vårdare ska öva med ungdomen hur pumpen ska förberedas och hur krämen ska appliceras.

Äldre

Säkerhet och effekt för Axhidrox för den äldre populationen över 65 år har inte fastställts.

Nedsatt njurfunktion

Axhidrox kan användas vid den rekommenderade dosen till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i terminalfas som kräver dialys ska Axhidrox endast användas om den förväntade nyttan överväger den eventuella risken eftersom den systematiska exponeringen för glykopyrronium kan vara förhöjd hos den här populationen (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Glykopyrronium elimineras i huvudsak genom utsöndring via njurarna och därför förväntas ingen större ökning av exponering för den aktiva substansen hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Förberedelse av pumpen före den första användningen

Flerdosbehållaren måste förberedas innan den används för första gången.

För att få en hel initial dos måste den luft som är instängd i pumpen avlägsnas enligt följande:

- Vinkla pumpen (se bild) och tryck ned pumpen flera gånger tills det kommer ut kräm från öppningen. Pumpa ut det på en bit papper.
- Tryck långsamt ned pumpen helt ytterligare 10 gånger och låt den kräm som pumpas ut hamna på papperet. Kassera papperet med den dispenserade krämen som brännbart avfall.
- Pumpen är nu redo att användas. Förberedelsen behöver inte upprepas vid efterföljande användning.



Regelbunden applicering av krämen

Efter att pumpen förberetts appliceras krämen med locket, inte med fingrarna, enligt nedan:

- Håll pumpen i ena handen med pumpens öppning mot det borttagna locket (se bild).
- Tryck ned pumpen helt två gånger för att applicera den rekommenderade mängden kräm på toppen av locket.
- Använd locket för att fördela krämen jämnt i en armhåla.
- Upprepa detta förfarande för den andra armhålan.
- Av säkerhetsskäl ska locket och händerna därefter tvättas noggrant med tvål och vatten. Detta är viktigt att förhindra att krämen kommer i kontakt med näsa, ögon eller mun samt andra personer (se avsnitt 4.4).
- Markera antalet behandlingar i tabellen på ytterkartongen (se avsnitt 6).



4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Medicinska tillstånd som kan förvärras av den antikolinerga effekten av Axhidrox (t.ex. glaukom, paralytisk ileus, instabil kardiovaskulär status vid akut blödning, svår ulcerös kolit, toxisk megakolon som komplicerar ulcerös kolit, myasthenia gravis, Sjögrens syndrom).

4.4 Varningar och försiktighet

Axhidrox ska användas med försiktighet till patienter med svår prostatahyperplasi, blåshalsobstruktion och till patienter med tidigare eller aktuell urinretention.

Hos dessa patienter ska läkare och patienter vara uppmärksamma på tecken och symtom på urinretention (t.ex. svårt att kissa, blåsdilatation) och patienterna måste instrueras att omedelbart sluta använda Axhidrox och rådfråga läkare om några av dessa tecken eller symtom uppkommer.

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet under 30 ml/min/1,73 m²), inklusive patienter med terminal njursjukdom som kräver dialys, ska Axhidrox endast användas om den förväntade nyttan överväger den eventuella risken. Dessa patienter ska kontrolleras noggrant för eventuella biverkningar.

Eftersom en ökad hjärtfrekvens är en känd effekt av antikolinergika ska Axhidrox användas med försiktighet till patienter med kranskärslssjukdom, hjärtsvikt, hjärtarytmier och hypertoni.

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt funktion i blod-hjärnbarriären (t.ex. traumatiska hjärnskador under det senaste året, kemoterapi, strålbehandling av huvudet, operation i skallen och hjärnan, missbrukare av injicerade droger). Axhidrox ska endast användas av dessa patienter om andra behandlingsalternativ inte är tillräckligt effektiva.

Appliceringen av Axhidrox i armhålorna ska endast göras med locket på flerdosbehållaren och inte med fingrarna. Axhidrox får framför allt inte komma i ögonen (se avsnitt 4.2) eftersom glykopyrronium kan orsaka tillfällig dilatation av pupillerna och dimsyn. Vid kontakt med munnen eller näsan kan en minskad salivproduktion eller nässektion inte uteslutas. Om ögon, näsa eller mun kommer i kontakt med krämen ska dessa områden omedelbart sköljas med rikligt med vatten för att minska risken för lokala biverkningar.

För att exkludera biverkningar ska hud-mot-hudkontakt av det behandlade hudområdet med andra områden inklusive huden på andra personer undvikas, dvs. genom att täcka det behandlade området med kläder (t.ex. under samlag).

Om huden i armhålorna är synligt inflammerad eller skadad kan detta öka risken för lokala biverkningar av Axhidrox. Axhidrox ska därför endast användas efter klinisk återhämtning eller remission av symtom på huden.

Eftersom användning av Axhidrox kan orsaka muntorrhet (se avsnitt 4.8) kan en ökad risk för karies på grund av nedsatt salivsekretion inte uteslutas. Noggrann tandhygien och regelbundna tandläkarkontroller rekommenderas därför.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation. Cetostearylalkohol kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Samtidig administrering av Axhidrox med andra läkemedel med antikolinergisk effekt har inte studerats.

Det kan inte uteslutas att samtidig användning av dessa läkemedel kan leda till en ökning av de antikolinergiska effekterna. Detta gäller exempelvis användning av topiramat, sedativa antihistaminer, tricykliska antidepressiva, monoaminoxidashämmare, neuroleptika, antipsykotika, antikolinerga läkemedel som används vid KOL och astma och opioider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av glykopyrroniumbromid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Baserat på den låga systemiska exponeringen efter dermal applicering av Axhidrox anses dessa fynd inte vara relevanta för human dermal användning vid godkänd dosering. Användning av Axhidrox kan övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

Amning

Studier på lakterande råttor har visat att glykopyrronium och dess metaboliter distribueras till och berikas i mjölk efter intravenös och oral användning (mer information finns i avsnitt 5.3). Kontakt med det ammade barnet och krämen eller hud behandlad med Axhidrox ska undvikas och ett beslut måste därför fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Axhidrox efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av glykopyrronium på human fertilitet. Djurstudier har visat nedsatt fertilitet hos honor vid exponeringar som anses överstiga den maximala humana exponeringen, vilket indikerar låg klinisk relevans (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Axhidrox har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dimsyn, trötthet och yrsel kan uppkomma efter administrering av Axhidrox (se avsnitt 4.8). Dimsyn kan framför allt uppkomma om Axhidrox kommer i ögonen (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos vuxna (≥ 1 %) var reaktioner vid appliceringsstället (15,3 %), muntorrhet (12,3 %), torra ögon (3,3 %), huvudvärk (1,3 %), torr hud (1,3 %), torr nässlemhinna (1,5 %), förstoppning (1,3 %) och dimsyn (1,1 %). Medan muntorrhet tenderade att minska med längre användning, var typen och frekvensen av alla övriga biverkningar likartad vid användning av Axhidrox under 4 veckor som under 28, 52 eller 72 veckor. Hos ungdomar rapporterades endast två biverkningar: torra ögon (2,4 %) och ökat konjugerat bilirubin (2,4 %) under 8 veckor i en klinisk fas II-studie. Det finns inga bevis för att biverkningar tenderar att bli värre i svårighetsgrad under längre behandling.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar hos patienter som använt Axhidrox i upp till 72 veckor anges med MedDRA:s klassificering av organsystem (tabell 1). Tabellen inkluderar även data från en 14-dagarsstudie med 0,5 %, 1 % respektive 2 % glykopyrroniumbromid (GPB) kräm och data från en fas 2-studie på ungdomar.

Inom varje enskild organsystemklass anges biverkningarna efter frekvens. Inom de enskilda frekvensgrupperna anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

Organsystemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Förstoppning	Torra läppar, uppspänd buk, hård avföring, aptyalism, dyspepsi, illamående	
Ögon		Torra ögon, dimsyn	Ögonklåda, okulär hyperemi, anisokori, synnedsättning, ögonirritation, mydriasis	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Torr näslemhinna	Orofaryngeal smärta, sammansnörning i halsen, torrt svalg, nästäppa	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel, somnolens, dålig sömnkvalitet, uppmärksamhetsstörning, obehag i huvudet	
Psykiska störningar			Sömnstörning, oro, rastlöshet	
Öron och balansorgan			Vertigo	
Hud och subkutan vävnad		Torr hud	Hyperhidros, klåda, generaliserad klåda, utslag, onormal hudlukt, erytem, parapsoriasis, hudirritation, torra händer, atopisk dermatit, eksem, hudplack, akne, urtikaria	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Dermatit, eksem, utslag, papler, erytem, irritation, smärta eller klåda vid appliceringsstället	Akne, svullnad, torrhet, vesikler, induration, ärr, eller sår vid appliceringsstället, torra slemhinnor, trötthet	
Infektioner och infestationer			Follikulit vid appliceringsstället, små varfyllda blåsor	
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni	
Hjärtat			Takykardi	
Immunsystemet				Överkänslighet, angioödem
Njurar och urinvägar			Miktionsrubbing	
Undersökningar			QT-förlängning på elektrokardiogram, ökning av leverenzym, ökning av konjugerat bilirubin, ökad genomsnittlig erytrocytvoly, minskad hemoglobinkoncentration i erytrocyter	

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad förväntas vara liknande hos ungdomar och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Överdosering med Axhidrox är osannolik vid endast lokal administrering i armhålorna.

Om Axhidrox felaktigt används på andra delar (handflator, fötter, ansikte) eller stora delar av kroppen med ökad svettning, kan en ökad risk för biverkningar och överdosering inte uteslutas. Tecken på överdosering som framför allt observerats vid systemisk oral administrering av glykopyrronium inkluderade rodnad av huden med värmekänsla, överhettning av kroppen, livshotande värmeslag, torr hud och torra slemhinnor, mydriasis med nedsatt ackommodationsförmåga, förändring av mental status och feber, sinustakykardi, minskning av tarmljud, paralytisk ileus, urinretention, hypertoni, tremor och ofrivilliga muskelryckningar.

Vid svåra eller livshotande symtom ska administrering av en kvartär ammonium antikolinesteras, såsom neostigmin, övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, antitranspirationsmedel, ATC-kod: D11AA01

Verkningsmekanism

Glykopyrronium är en kompetitiv antagonist i gruppen muskarinreceptorer.

Farmakodynamisk effekt

Glykopyrronium hämmar acetylkolindrivna effekter på glatt muskulatur och hjärtmuskelceller och på olika körtlar, inklusive svettkörtlarna. Detta leder till minskad perspiration i svettkörtlarna.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna patienter

Säkerhet och effekt för Axhidrox hos patienter med primär axillär hyperhidros utvärderades i en fas 3-studie som bestod av en dubbelblind och placebokontrollerad behandlingsperiod på 4 veckor (fas 3a-del), följt av en öppen förlängning med behandling upp till 72 veckor (fas 3b-del).

Totalt 171 patienter (18-65 år) inkluderades i den pivotala, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudien i fas 3a-delen på 4 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelåldern 36 år, 51 % var män. Nästan alla var av vitt etniskt ursprung. Sjukdomens svårighetsgrad

var svår primär axillär hyperhidros (HDSS-poäng 3 av 4) med minst 50 mg svettproduktion i varje armhåla, mätt med gravimetri vid rumstemperatur och vid en luftfuktighet som överensstämde med det normala klimatet i det området under en period på 5 minuter.

Det primära effektmåttet definierades som den absoluta förändringen av svettproduktion med GBP 1 % kräm mot placebo från baseline till dag 29, mätt med gravimetri. Viktiga sekundär effektmått var jämförelsen mellan GBP 1 % kräm och placebo med avseende på absolut förändring av poäng på HidroQoL (Hyperhidrosis Quality of Life Index) från baseline till dag 29 och procentandelen svarande baserat på HDSS-poäng dag 29 (förbättring med ≥ 2 poäng).

Efter 4 veckors behandling i den placebokontrollerade fas 3a-delen visade den grupp som behandlades med Axhidrox en större, cirka 2-faldig, svettreduktion från baseline än placebogruppen. Den absoluta reduktionen av svettproduktion från baseline till dag 29 var statistiskt signifikant högre i gruppen som fick Axhidrox jämfört med placebogruppen (tabell 2).

Analysen som bedömde viktiga sekundära effektmått visade en förbättring på 2 eller fler poäng på HDSS-poäng) vid behandling med Axhidrox jämfört med behandling med placebo ($p = 0,0542$). I den analys som bedömde absoluta förändringar på HidroQoL-poäng var medianförbättringen signifikant högre i gruppen som behandlades med Axhidrox än i gruppen som fick placebo ($p < 0,0001$).

Tabell 2 Data från fas 3a-delen

	Placebo (n = 84)	GPB 1 % (n = 87)	GPB 1 % mot placebo P-värden
Primärt effektmått			
Absolut förändring av svettproduktion från baseline till dag 29			
Baseline [mg] (medelvärde $\pm$ SD)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Förändring till dag 29 [mg] (medelvärde $\pm$ SD)	-83,49 (168,21) ^a	-197,08 (252,41) ^b	0,0038
Relativ förändring till dag 29 [%] Median (95 % KI)	-34,32 (-49,71; -2,67) ^a	-64,63 (-73,13; -51,75) ^b	< 0,0001
Svettreduktion på ≥ 50 %, mot baseline (antal patienter, [%])	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114
Viktiga sekundära effektmått			
HDSS-svarande (≥ 2 poängs förbättring från baseline till dag 29)			
Svarsfrekvens, N (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542
Förändring på HidroQoL från baseline till dag 29			
Totalpoäng, medianförändring (intervall) till 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, CI = konfidensintervall, N = antal patienter, ^aN=78, ^bN=77, ^cN=79, ^dN=84.

I den öppna långvariga fas 3b-delen var svettproduktionen signifikant reducerad jämfört med baseline 4 och 12 veckor efter behandling med Axhidrox (N = 357 nyrekryterade patienter; $p < 0,0001$ för både vecka 4 och 12) (tabell 3).

Tabell 3 Data från fas 3b-delen

Primärt effektmått (endast nyrekryterade patienter)		mot baseline
Absolut förändring av svettproduktion bedömd med GM från baseline (dag 1b) till vecka 12.		
Baseline [mg] (medelvärde $\pm$ SD) (n = 357)	280,31 (238,24)	
Vecka 12 [mg] (medelvärde $\pm$ SD) (n = 316)	123,64 (149,06)	< 0,0001
Sekundära effektmått (svettreduktion)		
Svettreduktion på ≥ 50 %, mot baseline (antal patienter, [%]) vecka 4	198 (55,5)	

Svettreduktion på ≥ 50 %, mot baseline (antal patienter, [%]) vecka 12	193 (54,1)	
Viktiga sekundära effektmått (N = 518)		
HDSS-svarande (≥ 2 poängs förbättring från baseline till vecka 12) - > 25 % svarande		
Svarande, N (%)	145 (30,8)	0,0019
HDSS-svarande (≥ 2 poängs förbättring från baseline till vecka 28) - > 25 % svarande		
Svarande, N (%)	152 (29,3)	0,0112
Absolut förändring på HidroQoL-index från baseline till vecka 12		
Totalpoäng medianförändring till vecka 12 (KI)	-11,0 (-13,0; -10,0) ^a	< 0,0001

HDSS = Hyperhidrosis Disease Severity Scale, HidroQoL = Hyperhidrosis Quality of Life Index, CI = konfidensintervall, N = antal patienter, ^aN = 468

Procentandel svarande (≥ 2 poängs förbättring på HDSS) nådde inte statistisk signifikans ($p = 0,0623$) efter 4 veckors behandling med Axhidrox i den öppna, långvariga delen av fas 3-studien (N = 357 patienter) med Axhidrox. Statistisk signifikans uppnåddes dock efter 52 ($p = 0,0072$) och 72 ($p < 0,0002$) veckors behandling med Axhidrox. Absolut förändringar på total HidroQoL-poäng från baseline var statistiskt signifikant vecka 4, 8, 28, 52 och 72 ($p < 0,0001$ för alla) efter behandling med Axhidrox.

Patienter som rapporterade resultat såsom HDSS och HidroQoL visade en ytterligare förbättring över tid trots minskad appliceringsfrekvens efter vecka 4. Hyperhidrossymtomen förbättrades ytterligare vid långvarig användning upp till 72 veckors behandling.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Axhidros utvärderades också hos 42 rekryterade ungdomar i åldern 12-17 år (medianålder 15 år) med svår primär axillär hyperhidros i en öppen, enarmad fas 2-studie. Patienterna fick 1 % GPB-kräm en gång dagligen i 4 veckor, följd av ett flexibelt doseringsschema under de följande 4 veckorna (minst två gånger i veckan) i båda armhålorna.

Total svettproduktion bedömd med gravimetri under 5 min var $296,44 \pm 373,95$ mg vid baseline och $71,14 \pm 90,23$ mg på dag 29.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Axhidrox har lokal effekt men systemisk exponering uppkommer. Farmakokinetiken för Axhidrox undersöktes i en farmakokinetisk studie med 30 vuxna patienter med primär axillär hyperhidros, med 3 olika dosstyrkor, 0,5 %, 1 % och 2 % GPB (fas 1b-studie). Plasmakoncentrationerna av GP bestämdes också med användning av ett reducerat farmakokinetiskt program hos 25 ungdomar som behandlades med 1 % GPB (fas 2-studie). Med kontinuerlig applicering av Axhidrox en gång dagligen hos vuxna uppnåddes steady state för glykopyrronium mellan dag 7 och 14 av behandlingen. Farmakokinetiken dag 14 efter administrering av styrkan 1 % visade ett medelvärde för T_{max} på cirka 4 timmar, ett medelvärde (SD) för AUC_{0-8h} på 128,61 (94,63) h*pg/ml och en maximal koncentration på 24,39 (15,23) pg/ml. Total och maximal glykopyrroniumexponering ökade generellt med dosen från 4,3 mg till 17,3 mg glykopyrronium (motsvarande styrkorna 0,5 %, 1 % respektive 2 %) med mycket varierande värden på grund av egenskapen hos det lokalt applicerade lokalt verkande läkemedlet.

Plasmakoncentrationen av glykopyrronium analyserad hos 25 ungdomar låg inom det intervall som observerades hos vuxna.

Distribution

Distributionsvolymen undersöktes i två studier efter intravenös administrering till vuxna och barn och motsvarar den av totalt kroppsvatten. Den var 0,64 l/kg hos vuxna och 1,4 l/kg hos barn.

Metabolism

Inga kliniska studier utfördes för att bedöma metabolismen av glykopyrronium hos människa. Således är varken metaboliter eller metabola vägar kända.

Eliminering

Efter en lokal engångsapplicering av Axhidrox detekterades kvantifierbara plasmanivåer av glykopyrronium under minst 24 timmar.

Efter intravenös administrering av radioaktivt märkt glykopyrronium till vuxna, utsöndrades glykopyrronium i huvudsak via njurarna (85 %) och i mindre omfattning (< 5 %) via gallan. Detta skedde i huvudsak i oförändrad form. Clearance av glykopyrronium hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion är betydligt fördröjd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Standardstudier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa vid användning av Axhidrox.

Den systemiska exponeringen hos patienter i den kliniska fas 1b-studien var 4 eller 7 gånger lägre (baserat på C_{max} respektive AUC) vid jämförelse med exponeringsdata för minigrisar efter daglig applicering av 2 % GPB-kräm under 7 dagar. Inga biverkningar sågs vid behandling av minigrisar med 2 % GPB-kräm.

Glykopyrronium var negativt i ett batteri av genetiska toxikologistudier och var inte karcinogent vid lokal applicering på råttor dagligen i upp till 24 månader.

Eftersom systematisk exponering för glykopyrronium efter dermal applcierung på patienter är låg med medelvärde (SD) för AUC_{0-8h} på 128,61 (94,63) h*pg/ml och en maximal koncentration på 24,39 (15,23) pg/ml), förväntas ingen risk för systemisk toxicitet och för reproduktion och utveckling.

Glykopyrronium visade ingen effekt på fertilitet hos hanrättor efter subkutan administrering, medan en minskad konceptions- och överlevnadsfrekvens observerades hos avkomman efter administrering till honor. Baserat på den låga systemiska exponeringen efter lokal applicering av Axhidrox anses dessa fynd inte vara relevanta för human dermal användning. Ingen eller begränsad placentaöverföring observerades hos dräktiga möss, kaniner, hundar och hos gravida människor. Glykopyrronium och dess metaboliter distribueras till mjölk från lakterade rättor och nådde generellt högre koncentrationer i mjölk vid jämförelse med de som observerats i plasma (upp till 11,3 gånger). Systemisk exponering av glykopyrronium efter dermal applicering till patienter är dock låg och berikade koncentrationer i mjölk skulle således fortfarande vara lägre utan farmakologiska eller toxikologiska problem.

In vitro-studier utförda med Axhidrox visar inte någon potential för ögonirritation. Baserat på den mycket låga potentialen för sensibilisering hos möss kan en sensibiliserande effekt hos människa i mycket sällsynta fall inte helt uteslutas.

Ingen fototoxicitet förväntas vid applicering av Axhidrox.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol (E1519)
Propylenglykol (E1520)
Cetostearylalkohol
Citronsyra (E330)

Glycerolmonostearat 40-55
Makrogol 20 glycerolmonostearat
Natriumcitrat (E331)
Oktyldodekanol
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter den första pumpningen får läkemedlet användas i maximalt 12 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flerdosbehållare bestående av en behållare (påslaminat av LDPE, PET och aluminium inneslutet i en vit, styv polypropenflaska) och en pump med lock (båda av vit polypropen).

Förpackningsstorlek: En behållare innehållande 50 g kräm motsvarande 124 pumpningar eller 31 behandlingar i båda armhålorna.

För att inte överskrida antalet behandlingar per behållare bör användaren notera antalet behandlingar i tabellen på ytterkartongen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61809

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-04-22
Datum för förnyat godkännande: 2027-03-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-10