

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Axhidrox 2,2 mg/pumpun käyttökerta emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Glykopyrronium

1 g emulsiovoidetta sisältää glykopyrroniumbromidia määrän, joka vastaa 8 mg:aa glykopyrroniumia. Yhdestä pumpun painalluksesta saadaan 270 mg emulsiovoidetta, jonka sisältämä määrä glykopyrroniumbromidia vastaa 2,2 mg:aa glykopyrroniumia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääke sisältää 21,6 mg setostearyylialkoholia, 2,7 mg bentsyylialkoholia ja 8,1 mg propyleeniglykolia yhdessä pumpun painalluksessa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide

Valkoinen, kiiltävä emulsiovoide

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Axhidrox on tarkoitettu vaikean primaarisen kainaloiden liukahikoilun paikallishoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Iholle

Axhidrox on tarkoitettu paikalliseen käyttöön vain kainaloon, eikä sitä pidä käyttää muilla kehon alueilla.

Annostus

Axhidrox-valmisteen suositeltu annos on kaksi pumpun painallusta kumpaankin kainaloon (vastaa 540 mg:aa emulsiovoidetta eli 4,4 mg:aa glykopyrroniumia kainaloa kohti). Esitäytön jälkeen pumppu on painettava pohjaan kaksi kertaa, jotta saadaan tarvittava 540 mg:n annos emulsiovoidetta (4,4 mg glykopyrroniumia).

Hoidon ensimmäisten 4 viikon aikana Axhidrox-valmistetta levitetään tasaisesti molempiin kainaloihin kerran vuorokaudessa, mieluiten iltaisin.

Viidennessä viikosta alkaen Axhidrox-valmisteen käyttökertoja voidaan vähentää kahteen viikossa riippuen siitä, miten paljon kainaloiden hikoilu on vähentynyt.

Jotta vaikutus säilyisi, primaarisen kainaloiden liukahikoilun Axhidrox-hoidon on oltava jatkuvaa.

Pediatriset potilaat

Axhidrox-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Axhidrox-valmistetta voidaan käyttää vähintään 12-vuotiaille nuorille samalla annostuksella ja hoito-ohjeilla kuin aikuisille (ks. kohta 4.4).

Vanhemman tai huoltajan on harjoitettava pumpun oikeaa valmistelua ja voiteen levittämistä nuoren kanssa.

Iäkkäät

Axhidrox-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yli 65 vuoden ikäisten henkilöiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Axhidrox-valmistetta voidaan käyttää suositeltuna annoksena potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Axhidrox-valmistetta saa käyttää vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai dialyysihoitoa vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille vain, jos odotettavissa oleva hyöty on mahdollista riskiä suurempi, sillä glykopyrroniumin systeeminen altistus voi olla suurentunut tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilailla ei ole tehty tutkimuksia. Glykopyrronium poistuu pääosin erittymällä munuaisten kautta, joten altistuksen vaikuttavalle aineelle ei odoteta suurenevan merkittävästi maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Pumpun valmistelu ennen ensimmäistä käyttökertaa

Moniannospakkaus on esitäytettävä ennen ensimmäistä käyttökertaa.

Jotta potilas saa täyden ensimmäisen annoksen, pumpusta on poistettava ilma seuraavasti:

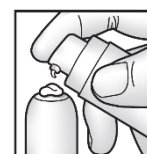
- Kallista pumpppu vinoon asentoon (ks. kuva) ja paina pumpppua toistuvasti, kunnes emulsiovoidetta valuu suuttimesta paperille.
- Paina pumpppu hitaasti pohjaan vielä 10 kertaa ja anna pumpputun emulsiovoiteen valua paperille. Hävitä paperi ja sillä oleva emulsiovoide jäteastiaan.
- Pumpppu on nyt valmis käytettäväksi. Pumpppua ei tarvitse valmistella uudelleen myöhempien käyttökertojen yhteydessä.



Emulsiovoiteen säännöllinen käyttö

Esitäytön jälkeen emulsiovoidetta annostellaan korkin avulla, ei sormilla, seuraavasti:

- Pidä pumpppua toisessa kädessä siten, että pumpun suutin osoittaa kohti pumpusta irrotettua korkkia (ks. kuva).
- Paina pumpppu pohjaan kaksi kertaa siten, että suositeltu määrä emulsiovoidetta valuu korkin päälle.
- Levitä emulsiovoide tasaisesti kainaloon korkkia käyttäen.
- Toista samat vaiheet toisen kainalon kohdalla.
- Tämän jälkeen pese korkki ja kädet heti huolellisesti vedellä ja saippualla turvallisuussyistä. Tämä on tärkeää, jotta emulsiovoide ei pääse kosketuksiin nenän, silmien, suun eikä muiden henkilöiden kanssa (ks. kohta 4.4).
- Merkitse hoitokerrat ulkopakkauksessa olevaan taulukkoon (ks. kohta 6).



4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sairaudet, joita Axhidrox-valmisteen antikolinerginen vaikutus voi pahentaa (esim. glaukooma, paralyttinen ileus, epävakaa kardiovaskulaarinen tila akuutissa verenvuodossa, vaikea haavainen paksusuolitulehdus, toksinen megakoolon haavaisen paksusuolitulehduksen komplikaationa, myasthenia gravis, Sjögrenin oireyhtymä)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Axhidrox-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea eturauhasen liikakasvu tai virtsarakon kaulan tukos, tai joilla on tai on aiemmin ollut virtsaumppi. Näissä tapauksissa lääkärin ja potilaan on tarkkailtava virtsaumpeen viittaavia merkkejä ja oireita (esim. virtsaamisvaikeudet, virtsarakon laajeneminen), ja potilaita on ohjeistettava lopettamaan Axhidrox-valmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos hänellä ilmenee mitä tahansa tällaisia merkkejä tai oireita.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus alle 30 ml/min/1,73 m²) sairastavilla potilailla, mukaan lukien loppuvaiheen munuaistautia sairastavat dialyysipotilaat, Axhidrox-valmistetta saa käyttää vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat. Näitä potilaita on seurattava tiiviisti mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Antikolinergisten lääkkeiden tiedetään nopeuttavan sydämen sykettä, joten Axhidrox-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on sepelvaltimotauti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämen rytmihäiriöitä tai hypertensio.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on veri-aivoesteen toimintahäiriöitä (esim. traumaattinen aivovamma kuluneen vuoden aikana, solunsalpaajahoito, pään alueen sädehoito, kallo- ja aivokirurgia, riippuvuus suonensisäisistä huumeista). Axhidrox-valmistetta saa antaa näille potilaille vain, jos muut hoitovaihtoehdot eivät ole riittävän tehokkaita.

Axhidrox-valmistetta saa levittää kainaloihin vain moniannospakkauksen korkilla, ei sormilla. Erityisesti on huolehdittava, ettei Axhidrox-valmistetta pääse silmiin (ks. kohta 4.2), sillä glykopyrronium voi aiheuttaa mustuisten tilapäistä laajenemista ja näön hämärtymistä. Jos valmistetta pääsee suuhun tai nenään, mahdollisuutta, että syljen tai nenäeritteiden muodostuminen vähenee, ei voida poissulkea. Jos emulsiovoidetta pääsee silmiin, nenään tai suuhun, nämä alueet on huuhdeltava välittömästi runsaalla vedellä paikallisten haittavaikutusten riskin pienentämiseksi. Haittavaikutusten välttämiseksi on vältettävä hoidetun ihoalueen koskettamista sekä kosketuksiin joutumista muiden ihmisten ihon kanssa esimerkiksi suojaamalla hoidettu alue vaatteilla (esim. yhdynnän tai imetyksen aikana).

Jos kainaloiden iho on näkyvästi tulehtunut tai vaurioitunut, Axhidrox-valmisteen aiheuttamien paikallisten haittavaikutusten riski voi suurentua. Siksi Axhidrox-valmistetta saa käyttää vasta, kun iho-oireet ovat kliinisesti parantuneet tai remissiossa.

Axhidrox-valmisteen käyttö voi aiheuttaa suun kuivumista (ks. kohta 4.8), joten syljenerityksen vähenemisestä johtuvaa hampaiden reikiintymisriskin suurenemista ei voida poissulkea. Siksi suositellaan huolellista hammashygieniaa ja säännöllisiä hammastarkastuksia.

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallisärsytystä. Setostearyylialkoholi saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Axhidrox-valmisteen ja muiden antikolinergisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.

Mahdollisuutta, että näiden valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä antikolinergisiä vaikutuksia, ei voida poissulkea. Tämä koskee esimerkiksi topiramaatin, sedatiivisten antihistamiinien, trisyklisten masennuslääkkeiden, monoamiinioksidaasin estäjien, neuroleptien, psykoosilääkkeiden, keuhkohtaumatautiin ja astmaan käytettävien antikolinergisten lääkkeiden ja opioidien käyttöä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja glykopyrroniumbromidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Iholle annostellun Axhidrox-valmisteen systeeminen altistus on pieni, joten näitä löydöksiä ei pidetä oleellisina annosteltaessa valmistetta hyväksyttyinä annoksina ihmisen iholle. Axhidrox-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

Imetys

Imettävillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että glykopyrronium ja sen metaboliitit jakautuvat maitoon ja rikastuvat siinä laskimonsisäisen ja suun kautta tapahtuneen annon jälkeen (tarkempia tietoja on kohdassa 5.3).

Emulsiovoiteen tai Axhidrox-valmisteella hoidetun ihon pääsyä kosketuksiin imeväisen kanssa tulee välttää. Siksi on päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Axhidrox-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Glykopyrroniumin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeissa on todettu naaraiden hedelmällisyyden heikkenemistä altistuksilla, joiden katsotaan olevan ihmisten enimmäisaltistusta suurempia, joten löydösten kliininen merkitys on pieni (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Axhidrox-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Axhidrox-valmisteen käytön jälkeen voi esiintyä näön hämärtymistä, väsymystä ja heitehuimausta (ks. kohta 4.8). Näön hämärtymistä voi esiintyä etenkin, jos Axhidrox-valmistetta päätyy silmiin (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä lääkkeen haittavaikutuksia aikuisilla (≥ 1 %) olivat antopaikan reaktiot (15,3 %), suun kuivuminen (12,3 %), kuivat silmät (3,3 %), päänsärky (1,3 %), kuiva iho (1,3 %), kuiva nenä (1,5 %), ummetus (1,3 %) ja näön hämärtyminen (1,1 %). Suun kuivuminen yleensä väheni pidempiaikaisessa käytössä, mutta kaikkien muiden haittatapahtumien tyypit ja esiintyvyydet olivat samankaltaisia riippumatta siitä, käytettiinkö Axhidrox-valmistetta 4 viikon, 28 viikon, 52 viikon vai 72 viikon ajan. Nuorilla raportoitiin vain kaksi lääkkeen haittavaikutusta: kuivat silmät (2,4 %) ja noussut konjugoitunut bilirubiiniarvo (2,4 %) 8 viikon vaiheen II kliinisen tutkimuksen aikana. Näyttöä haittatapahtumien vaikeusasteen pahenemisesta pidempikestoisissa hoidossa ei saatu.

Haittavaikutustaulukko

Axhidrox-valmistetta enintään 72 viikon ajan käyttäneillä potilailla esiintyneet haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaisesti (taulukko 1). Taulukossa on myös tiedot 14 päivää kestäneestä tutkimuksesta, jossa glykopyrroniumbromidia (GPB) sisältävää emulsiovoidetta käytettiin vahvuuksina 0,5 %, 1 % ja 2 %, sekä tiedot vaiheen 2 tutkimuksesta nuorilla.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa yleisyyden mukaisesti.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsuokassa haittavaikutuksen vaikeuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyydsuokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Ummetus	Huulten kuivuminen, vatsan pullistuminen, kovat ulosteet, syljenerityksen lakkaaminen, dyspepsia, pahoinvointi	
Silmät		Kuivat silmät, näön hämärtyminen	Silmien kutina, silmien verestys, erikokoiset mustuaiset, näköhäiriö, silmä-ärsytys, mustaisten laajentuminen	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenän kuivuminen	Suunielun kipu, puristava tunne kurkussa, kuiva nielu, nenän tukkoisuus	
Hermosto		Päänsärky	Heitehuimaus, uneliaisuus, heikko unen laatu, tarkkaavaisuuden häiriö, epämiellyttävä tunne päässä	
Psyykkiset häiriöt			Unihäiriöt, ahdistuneisuus, levottomuus	
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Iho ja ihonalainen kudos		Kuiva iho	Liikahikoilu, kutina, yleistynyt kutina, ihottuma, poikkeava ihon haju, punoitus, parapsoriaasi, ihoärsytys, kuivat kädet, atooppinen ihottuma, ekseema, iholäiskät, akne, nokkosihottuma	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Hoitoalueen ihotulehdus, ekseema, ihottuma, papulat, punoitus, ärsytys, kipu tai kutina	Hoitoalueen akne, turvotus, kuivuminen, rakkulat, kovettuma, arpi tai haavauma, limakalvojen kuivuminen, väsymys	

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)	Tuntematon
Infektiot			Hoitoalueen follikuliitti, märkärakkulat	
Veri ja imukudos			Trombosytopenia	
Sydän			Takykardia	
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys, angioedeema
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsaamishäiriö	
Tutkimukset			QT-ajan piteneminen sydänsähkökäyrässä, maksaentsyymiarvojen nousu, konjugoituneen bilirubiiniarvon nousu ja punasolujen keskimääräisen tilavuuden nousu, keskihemoglobiinin lasku	

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten yleisyyden, tyypin ja vaikeusasteen nuorilla odotetaan olevan samankaltaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034FIMEA

4.9 Yliannostus

Axhidrox-valmistetta käytetään vain paikallisesti kainaloihin, joten sen yliannostusta pidetään epätodennäköisenä.

Jos Axhidrox-valmistetta levitetään virheellisesti muihin kehon osiin (kämmeniin, jalkateriin, kasvoihin) tai käytetään laajoilla alueilla, joilla esiintyy lisääntynyttä hikoilua, haittavaikutusten riskin lisääntymistä tai yliannostuksen mahdollisuutta ei voida poissulkea. Yliannostuksen merkkejä, joita on todettu etenkin glykopyrrolonin systeemisen, suun kautta tapahtuneen annon yhteydessä, ovat ihon punoitus ja kuumotuksen tunne, kehon ylikuumentuminen, henkeä uhkaava lämpöhalvaus, ihon ja limakalvojen kuivuminen, mustuaisten laajentuminen ja silmän mukautumishäiriöt, mielentilan muutokset ja kuume, sinustakykardia, suolistoaänten vaimeneminen, toiminnallinen ileus, virtsaumpi, hypertensio, vapina ja myokloniset nykäykset.

Vaikeiden tai henkeä uhkaavien oireiden ilmetessä tulee harkita kvaternaarisen ammoniumantikoliiniesteraasin, kuten neostigmiinin, antamista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ihotautilien lääkkeet, hienestoaineet, ATC-koodi: D11AA01

Vaikutusmekanismi

Glykopyrronium on muskariinisten asetyylikoliinireseptorien kilpaileva estäjä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Glykopyrronium estää asetyylikoliinin aiheuttamia vaikutuksia sileälihas- ja sydänlihassoluissa ja useissa rauhasissa, kuten hikirauhasissa. Hikirauhasissa tämä vähentää hieneritystä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuispotilaat

Axhidrox-valmisteen turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla on primaarista kainaloiden liukahikoilua, arvioitiin vaiheen 3 tutkimuksessa, johon kuului 4 viikon pituinen kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu hoitajakso (vaihe 3a -osa) ja sen jälkeen enintään 72 viikon pituinen avoin jatkohoito (vaihe 3b -osa).

Avaintutkimuksen 4 viikon pituiseen, monessa keskuksessa toteutettuun, satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun vaihe 3a -osaan otettiin yhteensä 171 potilasta (18-65-vuotiaita). Hoitoryhmissä potilaiden keskimääräinen ikä oli 36 vuotta, ja potilaista 51 % oli miehiä. Lähes kaikki potilaat olivat etniseltä alkuperältään valkoihoisia. Taudin vaikeusaste oli vaikea primaarinen kainaloiden liukahikoilu (HDSS-pistearvo 3 tai 4), ja hieneritys oli gravimetrialla mitattuna huoneenlämmössä ja kyseiselle alueelle normaalissa kosteusolosuhteissa vähintään 50 mg kainaloa kohti 5 minuutin ajanjaksolla.

Ensisijainen päätetapahtuma määriteltiin gravimetrialla arvioidun hienerityksen absoluuttiseksi muutokseksi 1-prosentista GPB-emulsiovoidetta käyttäneillä vs. lumelääkettä käyttäneillä tutkittavilla lähtötilanteen ja päivän 29 välisenä aikana. Tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat 1-prosenttisen GPB-emulsiovoiteen ja lumelääkkeen vertailut seuraavien osalta: liukahikoiluun liittyvän elämänlaatuindeksin (HidroQoL) pisteiden absoluuttinen muutos lähtötilanteen ja päivän 29 välisenä aikana sekä HDSS-pistearvoon perustuvan hoitovasteen saavuttaneiden prosenttiosuus päivänä 29 (≥ 2 pisteen paranema).

Kun hoitoa oli annettu 4 viikon ajan tutkimuksen lumekontrolloidussa vaihe 3a -osassa, Axhidrox-hoitoa saaneen ryhmän hieneritys oli vähentynyt enemmän (noin 2-kertaisesti) lähtötilanteesta kuin lumehoitoa saaneen ryhmän. Hienerityksen absoluuttinen väheneminen lähtötilanteen ja päivän 29 välisenä aikana oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi Axhidrox-ryhmässä kuin lumeryhmässä (taulukko 2).

Tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia arvioinut analyysi osoitti, että Axhidrox-hoitoa saaneessa ryhmässä HDSS-pistearvo parani vähintään 2 pisteellä lumehoitoa saaneeseen ryhmään verrattuna ($p = 0,0542$). HidroQoL-pisteiden absoluuttisia muutoksia arvioineessa analyysissä pisteiden paranemisen mediaani oli merkitsevästi suurempi Axhidrox-hoitoa saaneessa kuin lumehoitoa saaneessa ryhmässä ($p < 0,0001$).

Taulukko 2. Tiedot vaihe 3a -osasta

	Lumelääke (n = 84)	GPB 1 % (n = 87)	GPB 1 % vs. lumelääke, p-arvot
Ensisijainen päätetapahtuma			
Hienerityksen absoluuttinen muutos lähtötilanteen ja päivän 29 välisenä aikana			
Lähtötilanne [mg] (keskiarvo $\pm$ keskihajonta)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Muutos päivään 29 mennessä [mg] (keskiarvo $\pm$ keskihajonta)	-83,49 (168,21) ^a	-197,08 (252,41) ^b	0,0038

Suhteellinen muutos päivään 29 mennessä [%] Mediaani (95 %-n lv)	-34,32 (-49,71; -2,67) ^a	-64,63 (-73,13; -51,75) ^b	< 0,0001
Hikoilun väheneminen ≥ 50 %-lla vs. lähtötilanne (potilaiden lukumäärä, (%))	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat			
HDSS-vasteen saavuttaneet (≥ 2 pisteen paranema lähtötilanteen ja päivän 29 välisenä aikana)			
Vasteprosentti, N (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542
HidroQoL-pisteiden muutos lähtötilanteen ja päivän 29 välisenä aikana			
Kokonaispisteet, mediaani (vaihteluväli) Muutos päivään 29 mennessä	-1,0 (-35 - 4) ^c	-6,0 (-36 - 6) ^d	< 0,0001

HDSS = liimahikoilun vaikeusasteen arviointiasteikko; HidroQoL = liimahikoiluun liittyvä elämänlaatuindeksi; lv = luottamusväli; N = potilaiden määrä; ^aN = 78, ^bN = 77, ^cN = 79, ^dN = 84.

Avoimessa, pitkäkestoisessa vaihe 3b -osassa hiereritys oli vähentynyt merkitsevästi lähtötilanteeseen verrattuna 4 viikon ja 12 viikon Axhidrox-hoidon jälkeen (N = 357 uutta rekrytoitua potilasta; p < 0,0001 sekä viikolle 4 että viikolle 12) (taulukko 3).

Taulukko 3. Tiedot vaihe 3b -osasta

Ensisijainen päätetapahtuma (vain vastarekrytoidut potilaat)		vs. lähtötilanne
Gravimetrialla arvioitu kokonaishiererityksen absoluuttinen muutos lähtötilanteen (päivän 1b) ja viikon 12 välisenä aikana.		
Lähtötilanne [mg] (keskiarvo ± keskihajonta) (n = 357)	280,31 (238,24)	
Viikko 12 [mg] (keskiarvo ± keskihajonta) (n = 316)	123,64 (149,06)	< 0,0001
Toissijaiset tehon päätetapahtumat (hikoilun väheneminen):		
Hikoilun väheneminen ≥ 50 %-lla vs. lähtötilanne (potilaiden lukumäärä, (%)) viikko 4	198 (55,5)	
Hikoilun väheneminen ≥ 50 %-lla vs. lähtötilanne (potilaiden lukumäärä, (%)) viikko 12	193 (54,1)	
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat (N = 518)		
HDSS-vasteen saavuttaneet (≥ 2 pisteen paranema lähtötilanteen ja viikon 12 välisenä aikana) - > 25 % hoitovasteen saavuttaneista		
Hoitovasteen saavuttaneet, N (%)	145 (30,8)	0,0019
HDSS-vasteen saavuttaneet (≥ 2 pisteen paranema lähtötilanteen ja viikon 28 välisenä aikana) - > 25 % hoitovasteen saavuttaneista		
Hoitovasteen saavuttaneet, N (%)	152 (29,3)	0,0112
Absoluuttinen muutos liimahikoiluun liittyvässä HidroQoL-elämänlaatuindeksissä lähtötilanteen ja viikon 12 välisenä aikana		
Kokonaispisteet, muutoksen mediaani viikkoon 12 mennessä (lv)	-11,0 (-13,0; -10,0) ^a	< 0,0001

HDSS = liimahikoilun vaikeusasteen arviointiasteikko; HidroQoL = liimahikoiluun liittyvä elämänlaatuindeksi; lv = luottamusväli; N = potilaiden määrä; ^aN = 468

Vasteen (≥ 2 pisteen paranema HDSS-pistearvossa) saavuttaneiden prosenttiosuus ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä (p = 0,0623) 4 viikkoa kestäneen Axhidrox-hoidon jälkeen vaiheen 3 Axhidrox-tutkimuksen avoimessa, pitkäkestoisessa osassa (N = 357 potilasta). Tilastollinen merkitsevyys saavutettiin kuitenkin 52 viikkoa (p = 0,0072), 72 viikkoa (p < 0,0002) kestäneen Axhidrox-hoidon jälkeen. HidroQoL-kokonaispisteiden absoluuttiset muutokset lähtötilanteesta olivat tilastollisesti merkitseviä 4, 8, 28, 52 ja 72 viikkoa (p < 0,0001 kaikkien osalta) kestäneen Axhidrox-hoidon jälkeen.

Potilaiden raportoimat tulokset, kuten HDSS- ja HidroQoL, paranivat entisestään ajan mittaan huolimatta käyttökertojen harventamisesta viikon 4 jälkeen. Liikahikoilun oireet lievittyivät edelleen enintään 72 viikkoa jatkuneessa pitkäaikaiskäytössä.

Pediatriset potilaat

Axhidrox-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lisäksi 42 tutkimukseen osallistuneella 12–17-vuotiaalla nuorella potilaalla (mediaani-ikä 15 vuotta), joilla oli vaikea primaarinen kainaloiden liikahikoilu, avoimessa yhden ryhmän vaiheen 2 tutkimuksessa. Potilaat saivat 1-prosenttista GPB-emulsiovoidetta kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan, minkä jälkeen annostusaikataulu oli joustava seuraavan 4 viikon ajan (vähintään kaksi kertaa viikossa), molempiin kainaloihin.

Kokonaishieneritys gravimetrialalla arvioituna 5 minuutin ajanjaksolla oli $296,44 \pm 373,95$ mg lähtötilanteessa ja $71,14 \pm 90,23$ mg päivän 29 kohdalla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Axhidrox-valmisteen vaikutus on paikallinen, mutta myös systeemistä altistusta esiintyy. Axhidrox-valmisteen farmakokinetiikkaa tutkittiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 30 aikuispotilaalla, joilla oli primaarista kainaloiden liikahikoilua, 3 eri annosvahvuudella: 0,5 %, 1 % ja 2 % GPB:tä (vaiheen 1b tutkimus). Lisäksi GP:n plasmapitoisuudet määritettiin suppeamman farmakokineettisen tutkimusohjelman avulla 25 nuorella potilaalla, joita hoidettiin 1-prosenttisella GPB:llä (vaiheen 2 tutkimus). Kun Axhidrox-valmistetta käytettiin jatkuvasti kerran vuorokaudessa aikuisille, glykopyrroniumin vakaa tila saavutettiin hoitopäivien 7 ja 14 välisenä aikana. 1-prosenttista vahvuutta käytettäessä farmakokineettiset arvot olivat päivänä 14 seuraavat: $T_{\max}$ oli noin 4 tuntia, keskimääräinen (keskihajonta) AUC_{0-8h} -arvo oli 128,61 (94,63) h*pg/ml ja enimmäispitoisuus oli 24,39 (15,23) pg/ml. Glykopyrroniumin kokonais- ja enimmäisaltistus yleensä suureni annoksen suurentuessa 4,3 mg:sta 17,3 mg:aan (vastaa vahvuuksia 0,5 %, 1 % ja 2 %), mutta arvoissa oli huomattavaa vaihtelua, koska lääke vaikuttaa ja annostellaan paikallisesti. 25 nuorella potilaalla analysoidut glykopyrroniumin plasmapitoisuudet olivat aikuisilla havaitun vaihteluvälin sisällä.

Jakautuminen

Jakautumistilavuutta selvitettiin aikuisilla ja lapsilla kahdessa tutkimuksessa laskimonsisäisen annon jälkeen, ja se vastaa elimistön kokonaisvesimäärää. Jakautumistilavuus oli aikuisilla 0,64 l/kg ja lapsilla 1,4 l/kg.

Biotransformaatio

Glykopyrroniumin biotransformaatiota ihmisillä ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Näin ollen sen metaboliitteja tai metaboliareittejä ei tunneta.

Eliminaatio

Axhidrox-valmisteen paikallisen kerta-annostelun jälkeen glykopyrroniumin pitoisuudet plasmassa pysyivät määritettävällä tasolla vähintään 24 tunnin ajan.

Kun aikuisille annettiin laskimoon radiomerkittyä glykopyrroniumia, glykopyrronium erittyi pääasiassa munuaisten kautta (85 %) ja vähäisemmässä määrin (< 5 %) sapen kautta. Se erittyi enimmäkseen muuttumattomassa muodossa. Glykopyrroniumin puhdistumassa on huomattava viive potilailla, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien tavanomaisten eläintutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan Axhidrox-valmistetta käyttäville ihmisille.

Kun 2-prosenttista GPB-emulsiovoidetta annosteltiin kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan, systeeminen altistus kliiniseen vaiheen 1b tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli 4-kertaisesti pienempi ($C_{\max}$ -arvon perusteella) tai 7-kertaisesti pienempi (AUC-arvon perusteella) verrattuna minisioista saatuihin altistustietoihin. Haittatapahtumia ei todettu, kun minisikoja hoidettiin 2-prosenttisella GPB-emulsiovoiteella.

Glykopyrronium oli negatiivinen useissa geneettisissä toksikologiatutkimuksissa, eikä se ollut karsinogeeninen, kun sitä käytettiin paikallisesti rotille päivittäin enintään 24 kuukauden ajan.

Potilaiden iholle annostellun glykopyrroniumin systeeminen altistus on pieni, sillä keskimääräinen (keskihajonta) AUC_{0-8h} on 128,61 (94,63) h*pg/ml ja enimmäispitoisuus 24,39 (15,23) pg/ml), joten systeemistä toksisuutta tai lisääntymis- ja kehitystoksisuutta ei ole odotettavissa.

Ihon alle annetun glykopyrroniumin ei todettu vaikuttavan urosrottien hedelmällisyyteen, mutta naarasrotilla havaittiin sekä hedelmöittymisen vähenemistä että jälkeläisten eloonjäännin heikkenemistä vieroitusvaiheessa. Systeeminen altistus on vähäistä Axhidrox-valmisteeseen iholle annostelun jälkeen, joten näitä löydöksiä ei pidetä oleellisina käytettäessä valmistetta ihmisten iholle. Istukan läpäisyä ei todettu lainkaan tai todettiin vain vähän tiineillä hiirillä, kaniineilla ja koirilla sekä ihmisillä. Glykopyrronium ja sen metaboliitit jakautuivat imettävien rottien maitoon, ja sen pitoisuudet olivat yleensä suuremmat maidossa kuin plasmassa (enintään 11,3-kertaiset). Glykopyrroniumin systeeminen altistus potilaiden iholle annostelun jälkeen on kuitenkin pieni ja pitoisuudet matalia, joten suuremmatkin pitoisuudet maidossa olisivat siitä huolimatta pieniä ja farmakologiselta tai toksikologiselta kannalta merkityksettömiä.

Axhidrox-valmisteella tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa valmisteeseen ei todettu aiheuttavan silmä-ärsytystä. Hiirillä todettiin hyvin pieni herkistymisen riski, joten hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmenevän herkistymisen mahdollisuutta ihmisillä ei voida täysin poissulkea. Axhidrox-valmisteeseen ei odoteta aiheuttavan fototoksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsyylialkoholi (E1519)
Propyleeniglykoli (E1520)
Setostearyylialkoholi
Sitruunahappo (E330)
Glyserolimonostearaatti 40-55
Makrogoli 20-glyserolimonostearaatti
Natriumsitraatti (E331)
Oktyylidodekanoli
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Ensimmäisen painalluksen jälkeen lääkevalmistetta voidaan käyttää enintään 12 kuukauden ajan.

6.4 Säilytys

Tällä lääkevalmisteella ei ole erityisiä säilytysvaatimuksia.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Moniannospakkaus, jossa on säiliöosa (LDPE:stä, PET:stä ja alumiinista valmistettu laminaattipussi valkoisessa, jäykässä polypropeenipullossa) ja pumppuosa sekä sen ulkokorkki (molemmat valkoista polypropeenistä).

Pakkauskoko: yksi pakkaus sisältää 50 mg emulsiovoidetta, joka vastaa 124:ää pumpun painallusta eli 31 hoitokertaa molempiin kainaloihin.

Jotta pakkauksesta saatavien hoitokertojen enimmäismäärää ei ylitetä, käyttäjää kehoitetaan merkitsemään hoitokerrat ulkopakkauksessa olevaan taulukkoon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, Saksa
Puh: +49 (0)521 8808-05
Faksi: +49 (0)521 8808-334
Sähköposti: aw-info@drwolffgroup.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38993

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.05.2022
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.03.2027

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.07.2026

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 kranskärslsjukdom, 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 nässekretion 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 ($\geq 1\%$) 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 ökning av 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 nässlemhinna	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

www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser 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 Axhidrox 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 applicering 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

38993

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13/05/2022
Datum för förnyat godkännande: 10/03/2027

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.07.2026