

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Axhidrox 2,2 mg/doză cremă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Glicopirioniu

1 g de cremă conține bromură de glicopirioniu, echivalent cu 8 mg de glicopirioniu. O acționare a pompei administrează 270 mg de cremă care conține bromură de glicopirioniu, echivalent cu 2,2 mg de glicopirioniu.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 21,6 mg de alcool cetostearilic, 2,7 mg de alcool benzilic și 8,1 mg de propilenglicol per fiecare acționare a pompei.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Cremă

Cremă lucioasă de culoare albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Axhidrox este indicat pentru tratamentul topic al hiperhidrozei axilare primare severe la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare cutanată

Axhidrox este destinat administrării cutanate exclusiv în zona axilară și nu este destinat utilizării în alte zone ale corpului.

Doze

Doza recomandată de Axhidrox este de două acționări ale pompei pentru fiecare axilă (echivalent cu 540 mg de cremă sau 4,4 mg de glicopirioniu pentru fiecare axilă). După amorsare, pompa trebuie apăsată complet de două ori, pentru a obține doza dorită de 540 mg de cremă (4,4 mg de glicopirioniu).

În primele 4 săptămâni de tratament, Axhidrox se aplică uniform la nivelul fiecărei axile, o dată pe zi, de preferat seara.

Începând cu săptămâna a cincea, Axhidrox poate fi aplicat de două ori pe săptămână, în funcție de reducerea transpirației axilare.

Pentru menținerea efectului este necesar tratamentul continuu al hiperhidrozei axilare primare cu Axhidrox.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Axhidrox la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea Axhidrox la pacienți vârstnici cu vârsta peste 65 ani nu au fost stabilite.

Insuficiență renală

Axhidrox poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, Axhidrox trebuie utilizat numai dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial, întrucât expunerea sistemică la glicopironiu poate fi crescută la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică. Glicopironiu se elimină predominant prin excreție renală și, prin urmare, nu se anticipează o creștere majoră a expunerii la substanța activă la pacienții cu insuficiență hepatică.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Mod de administrare

Pregătirea pompei înainte de prima utilizare

Recipientul multidoză necesită amorsare înainte de a fi utilizat pentru prima dată.

Pentru a obține doza inițială, aerul din pompă trebuie eliminat astfel:

- Se ține pompa înclinată (vezi ilustrația) și se apasă repetat pompa deasupra unei bucăți de hârtie, până când iese cremă din orificiu.
- Se apasă lent și complet pompa de încă 10 ori și se pune crema obținută pe hârtie. Se elimină hârtia cu crema obținută doar la coșul de gunoi.
- Acum pompa este gata de utilizare. Nu este necesară repetarea pregătirii pompei pentru utilizările ulterioare.



Aplicarea periodică a cremei

După amorsare, crema se aplică utilizând capacul fără filet, după cum se descrie detaliat în continuare:

- Se ține pompa într-o mână, cu orificiul orientat către capacul fără filet care a fost scos de pe pompă (vezi ilustrația).
- Se apasă complet pompa de două ori, pentru a aplica crema în cantitatea recomandată pe partea superioară a capacului fără filet.
- Utilizând capacul fără filet, se distribuie uniform crema la nivelul unei axile.
- Se repetă acest proces la a doua axilă.
- Ulterior, pentru siguranță, se spală capacul fără filet iar mâinile se spală imediat și temeinic, cu apă și săpun. Acest lucru este important pentru a evita intrarea cremei în contact cu nasul, ochii sau gura sau cu alte persoane (vezi pct. 4.4).
- Se bifează numărul de tratamente în tabelul prevăzut pe cutie (vezi pct. 6).



4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Afecțiuni medicale care pot fi exacerbate de efectul anticolinergic al Axhidrox (de exemplu glaucom, ileus paralytic, status cardiovascular instabil în hemoragie acută, colită ulcerativă severă, megacolon toxic care complică colita ulcerativă, miastenia gravis, sindrom Sjögren).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Axhidrox trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu hiperplazie severă de prostată, obstrucție a colului vezical sau retenție urinară în antecedente sau în prezent.

La acești pacienți, medicii și pacienții trebuie să fie atenți pentru a depista semnele și simptomele de retenție urinară (de exemplu dificultăți la urinare, vezică mărită), iar pacienții trebuie instruiți să oprească imediat utilizarea Axhidrox și să solicite consultul unui medic dacă apare oricare dintre aceste semne sau simptome.

La pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară estimată sub 30 ml/min și 1,73 m²), inclusiv pacienți cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, Axhidrox trebuie utilizat numai dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape pentru identificarea eventualelor reacții adverse.

Întrucât creșterea frecvenței cardiace este un efect cunoscut al anticolinergicilor, Axhidrox trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boală coronariană, insuficiență cardiacă congestivă, aritmii cardiace și hipertensiune arterială.

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu disfuncții la nivelul barierei hematoencefalice (de exemplu leziuni cerebrale traumatice în ultimul an, chimioterapie, radioterapie la nivelul capului, intervenție chirurgicală la nivelul craniului și creierului, persoane dependente de droguri cu administrare intravenoasă). Axhidrox trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă alte opțiuni de tratament nu sunt suficient de eficiente.

Aplicarea Axhidrox la nivelul axilelor trebuie efectuată numai cu capacul fără filet al recipientului multidoză și nu cu degetele. În mod special, Axhidrox nu trebuie să intre în ochi (vezi pct. 4.2), întrucât glicopironiul poate cauza dilatarea temporară a pupilelor și vedere încețoșată. În caz de contact cu gura sau nasul, nu se poate exclude o reducere a producerii de salivă sau de secreții nazale. În cazul în care crema intră în contact cu ochii, nasul sau gura, aceste zone trebuie clătite imediat cu apă din abundență, pentru a reduce riscul de reacții adverse la nivel local.

Pentru a exclude reacțiile adverse, trebuie evitat contactul piele - piele dintre zona de piele tratată și alte zone, inclusiv cu pielea altor persoane, prin acoperirea zonei tratate cu haine (de exemplu în timpul actului sexual).

Dacă pielea de la nivelul axilelor este vizibil inflamată sau prezintă leziuni, acest lucru poate crește riscul de reacții adverse locale la Axhidrox. De aceea, Axhidrox trebuie utilizat numai după recuperarea clinică sau remisia simptomelor cutanate.

Întrucât utilizarea Axhidrox poate cauza xerostomie (vezi pct. 4.8), nu se poate exclude un risc crescut de carii dentare din cauza salivății reduse. De aceea, se recomandă o igienă dentară atentă și consulturi stomatologice periodice.

Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice și iritație locală de intensitate medie. Alcoolul cetostearilic poate provoca reacții adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu dermatită de contact).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Administrarea Axhidrox concomitent cu alte medicamente cu acțiune anticolinergică nu a fost studiată.

Nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea concomitentă a acestor medicamente să determine o intensificare a efectelor anticolinergice. De exemplu, acest lucru este valabil pentru utilizarea de topiramat, antihistaminice sedative, antidepressive triciclice, inhibitori de monoaminooxidază, neuroleptice, antipsihotice și opioide.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea bromurii de glicopirioniu la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ținând cont de expunerea sistemică redusă după aplicarea dermică de Axhidrox, aceste constatări nu sunt considerate relevante pentru utilizarea dermică la om în dozele aprobate. Se poate avea în vedere utilizarea Axhidrox în timpul sarcinii, dacă este necesar.

Alăptarea

Studiile efectuate la femele de șobolan care alăptează au evidențiat că glicopirioniul și metaboliții acestuia se distribuie în lapte și se concentrează în lapte după administrarea intravenoasă și orală (pentru detalii vezi pct. 5.3).

Contactul copilului alăptat cu crema sau cu pielea tratată cu Axhidrox trebuie evitat; de aceea, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Axhidrox, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul glicopirioniului asupra fertilității la om. Studiile la animale au evidențiat afectarea fertilității femelelor la expuneri care se consideră că depășesc expunerea maximă la om, fapt care are o relevanță clinică scăzută (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Axhidrox are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. După administrarea Axhidrox pot apărea vederea încețoșată, oboseala și amețea (vezi pct. 4.8). În mod particular poate apărea vederea încețoșată dacă Axhidrox intră în ochi (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente (>1%) au fost reacții la nivelul locului de administrare (15,7%), xerostomie (12,8%), xeroftalmie (2,9%), cefalee (2,0%), xerodermie (1,7%), uscăciune la nivelul nasului (1,4%) și constipație (1,4%). Xerostomia a manifestat o tendință de diminuare odată cu utilizarea mai îndelungată, iar tipul și frecvența tuturor celorlalte reacții adverse au fost similare atunci când s-a utilizat Axhidrox timp de 4 săptămâni, respectiv 28 sau 52 săptămâni. Nu au existat dovezi că reacțiile adverse ar fi manifestat o tendință de agravare pe parcursul unei durate mai mari a tratamentului.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la pacienții care utilizează Axhidrox timp de până la 52 săptămâni sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (Tabelul 1). Tabelul include și date provenite dintr-un studiu cu durata de 14 zile efectuat cu cremă cu bromură de glicopirioniu (GPB) 0,5%, 1%, respectiv 2%.

În cadrul clasificării individuale pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea

descrescătoare a severității. Frecvențele reacțiilor adverse se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Xerostomie	Constipație	Buze uscate, distensie abdominală, scaun tare	
Tulburări oculare		Xeroftalmie	Vedere încetșoșată, prurit ocular, hiperemie oculară, pupile inegale, afectare a acuității vizuale, iritație oculară	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Uscăciune nazală	Durere orofaringiană, constricție faringiană	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Amețeală, somnolență, Calitate precară a somnului	
Tulburări psihice			Tulburări ale somnului	
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Xerodermie	Hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, miros anormal al pielii, eritem, parapsoriasis, iritație cutanată, uscăciune a pielii la nivelul mâinilor, dermatită atopică, eczemă, placă cutanată	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Eritem, iritație, durere sau prurit la nivelul locului de administrare	Acnee, tumefiere, erupție cutanată tranzitorie, uscăciune cutanată, eczemă, papule sau dermatită la nivelul locului de administrare, uscăciune a mucoaselor, oboseală, durere toracică	
Infecții și infestări		Foliculită la nivelul locului de administrare		
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie	
Tulburări cardiace			Tahicardie	
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate, angioedem
Investigații diagnostice			Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, creștere a valorii serice a enzimelor hepatice	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu Axhidrox este considerat puțin probabil în cazul administrării topice exclusiv la nivelul axilelor.

Dacă Axhidrox este utilizat în mod eronat în alte zone (palme, labele picioarelor, față) sau pe suprafețe mari ale corpului cu transpirație crescută, nu se poate exclude un risc crescut de reacții adverse sau de supradozaj. Semnele de supradozaj observate în special în cazul administrării orale sistemice de glicopironiu includ hiperemie cutanată însoțită de senzație de căldură, supraîncălzire a corpului, insolație cu potențial letal, uscăciune a pielii și a mucoaselor, midriază cu pierdere a capacității de focalizare, modificări ale statusului mintal și febră, tahicardie sinusală, scădere a zgomotelor intestinale, ileus funcțional, retenție urinară, hipertensiune arterială, tremor și convulsii mioclonice.

În caz de simptome severe sau cu potențial letal, trebuie avută în vedere administrarea de anticolinesterazice cu amoniu cuaternar, de exemplu neostigmină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate dermatologice, antihidrotice, codul ATC: D11AA01

Mecanism de acțiune

Glicopironiul este un antagonist competitiv al receptorilor muscarinici de acetilcolină.

Efecte farmacodinamice

Glicopironiul inhibă efectele parasimpatice induse de acetilcolină la nivelul mușchiului neted și celulelor musculare cardiace și la nivelul diferitelor glande, inclusiv glandele sudoripare. În cazul glandelor sudoripare, acest lucru determină o reducere a transpirației.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Axhidrox la pacienți cu hiperhidroză axilară primară au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază 3, care a constat dintr-o perioadă de tratament controlat cu placebo, în regim dublu-orb, cu durata de 4 săptămâni (Partea de fază 3a), urmată de o extensie cu tratament în regim deschis, cu durata de până la 72 săptămâni (Partea de fază 3b, aflată în desfășurare).

În Partea de fază 3a a studiului pivot multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 4 săptămâni au fost incluși în total 171 pacienți (cu vârsta 18-65 ani). În toate grupurile de tratament, vârsta medie a fost 36 ani, iar 51% erau de sex masculin. Aproape toți pacienții erau caucazieni. Din punctul de vedere al severității, boala a fost hiperhidroză axilară primară severă (scor HDSS 3 sau 4), cu un volum de transpirație produs de cel puțin 50 mg per fiecare axilă, măsurat gravimetric la temperatura camerei și la o umiditate în concordanță cu climatul normal în zona respectivă, în decurs de 5 minute.

Criteriul final principal de evaluare a fost definit ca modificarea absolută a producerii de transpirație, evaluată prin gravimetrie, în grupul de tratament cu cremă cu bromură de glicopiriniu 1%, comparativ cu placebo, de la momentul inițial până în Ziua 29. Principalele criterii finale secundare de evaluare au fost reprezentate de comparația dintre crema cu bromură de glicopiriniu 1% și placebo în ceea ce privește modificarea absolută a scorului indicelui de calitate a vieții cu hiperhidroză (Hyperhidrosis Quality of Life Index, HidroQoL) de la momentul inițial până în Ziua 29 și procentul de respondenți pe baza scorului HDSS în Ziua 29 (îmbunătățire de ≥ 2 puncte).

După 4 săptămâni de tratament în Partea de fază 3a controlată cu placebo, grupul tratat cu Axhidrox a prezentat o reducere mai mare a transpirației, de aproximativ 2 ori, față de momentul inițial, comparativ cu grupul cu administrare de placebo. Reducerea absolută a producerii de transpirație de la momentul inițial până în Ziua 29 a fost mai mare în grupul de tratament cu Axhidrox decât în grupul cu administrare de placebo, aspect semnificativ statistic (Tabelul 2).

Analiza care a evaluat principalele criterii secundare de evaluare a arătat o îmbunătățire cu 2 sau mai multe puncte a scorului HDSS în grupul de tratament cu Axhidrox, adică dublu față de grupul cu administrare de placebo ($p = 0,0542$). În cadrul analizei care a evaluat modificările absolute ale scorului HidroQoL, îmbunătățirea mediană a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu Axhidrox, decât în grupul cu administrare de placebo ($p < 0,0001$).

Tabelul 2. Date provenite din Partea de fază 3a

	Placebo (n = 84)	GPB 1% (n = 87)	Valori p GPB 1% față de placebo
Criteriul final principal de evaluare			
Modificarea absolută a producerii de transpirație de la momentul inițial până în Ziua 29			
Momentul inițial [mg] (medie \pm AS)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Modificare până în Ziua 29 [mg] (medie \pm AS)	-83,49 (168,21) ^a	-197,08 (252,41) ^b	0,0038
Modificare relativă până în Ziua 29 [%] Mediană (ÎI 95%)	-34,32 (-49,71; -2,67) ^a	-64,63 (-73,13; -51,75) ^b	<0,0001
Reducere a transpirației de $\geq 50\%$ față de momentul inițial (număr de pacienți, (%))	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114
Criterii secundare de evaluare importante			
Respondenți HDSS (îmbunătățire ≥ 2 puncte față de momentul inițial până în Ziua 29)			
Rata de respondenți, N (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542
Modificarea scorului HidroQoL de la momentul inițial până în Ziua 29			
Scor total, mediană (interval) Modificare până în Ziua 29	-1,0 (-35-4) ^c	-6,0 (-36-6) ^d	<0,0001

HDSS = Scala severității bolii în hiperhidroză, HidroQoL = Indicele de calitate a vieții cu hiperhidroză, ÎI = interval de încredere, N = număr de pacienți, ^aN = 78, ^bN = 77, ^cN = 79, ^dN = 84.

În cadrul Părții 3b pe termen lung, în regim deschis, producerea de transpirație a fost semnificativ redusă, comparativ cu momentul inițial, la 4 și 12 săptămâni după tratamentul cu Axhidrox (N = 315 pacienți; $p < 0,0001$ atât pentru săptămâna 4, cât și pentru săptămâna 12) (Tabelul 3).

Tabelul 3. Date provenite din Partea de fază 3b

Criteriul final principal de evaluare (numai pacienți nou recrutați)		față de momentul inițial
Modificarea absolută a producerii totale de transpirație evaluată de GM de la momentul inițial (Ziua 1b) până în Săptămâna 12.		
Momentul inițial [mg] (medie \pm AS) (n = 172)	276,09 (230,34)	

Săptămâna 12 [mg] (medie ± AS) (n = 168)	114,42 (137,27)	<0,0001
Reducere a transpirației de ≥50% față de momentul inițial (număr de pacienți, (%)) Săptămâna 4	113 (65,7)	
Reducere a transpirației de ≥50% față de momentul inițial (număr de pacienți, (%)) Săptămâna 12	109 (63,4)	
Criterii secundare de evaluare importante (N = 315)		
Respondenți HDSS (îmbunătățire ≥2 puncte de la momentul inițial până în Săptămâna 12) - >25% dintre respondenți		
Respondenți, N (%)	104 (33,0)	0,0005
Respondenți HDSS (îmbunătățire ≥2 puncte de la momentul inițial până în Săptămâna 28) - >25% dintre respondenți		
Respondenți, N (%)	124 (39,4)	<0,0001
Modificarea absolută a indicelui de calitate a vieții cu hiperhidroză HidroQoL de la momentul inițial până în Săptămâna 12		
Scor total modificare mediană până în Săptămâna 12 (Î)	-12,0 (-14,0; -10,0) ^e	<0,0001

HDSS = Scala severității bolii în hiperhidroză, HidroQoL = Indicele de calitate a vieții cu hiperhidroză, Î = interval de încredere, N = număr de pacienți, ^eN = 310

Procentul de respondenți (îmbunătățire ≥2 puncte la HDSS) nu a atins nivelul de semnificație statistică ($p = 0,4812$) după 4 săptămâni de tratament cu Axhidrox în Partea de fază 3 a studiului în regim deschis, pe termen lung (N = 315 pacienți) efectuat cu Axhidrox. Cu toate acestea, semnificația statistică a fost atinsă după 8 ($p = 0,0123$), 12 ($p = 0,0005$) și 28 ($p < 0,0001$) săptămâni de tratament cu Axhidrox. Modificările absolute ale scorului HidroQoL total față de momentul inițial au fost semnificative statistic în săptămânile 4, 8 și 28 ($p < 0,0001$ pentru toate) după tratamentul cu Axhidrox.

În ceea ce privește rezultatele raportate de pacienți, de exemplu la HDSS și HidroQoL, s-a evidențiat o continuare a îmbunătățirii în timp. Simptomele de hiperhidroză au continuat să se amelioreze odată cu utilizarea pe termen lung timp de până la 1 an de tratament.

Agenția Europeană a Medicamentelor a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Axhidrox la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți afectați, conform deciziei privind planurile de investigație pediatrică (PIP), pentru indicația aprobată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Axhidrox are efect local, însă survine și expunerea sistemică. Parametrii farmacocinetici ai Axhidrox au fost investigați în cadrul unui studiu de farmacocinetică la 30 pacienți cu hiperhidroză axilară primară, cu 3 concentrații diferite, 0,5%, 1% și 2% (Studiul de fază 1b). Cu administrarea continuă de Axhidrox o dată pe zi, starea de echilibru farmacocinetic a glicopironiului a fost atinsă între zilele 7 și 14 de tratament. Parametrii farmacocinetici în Ziua 14 după administrarea concentrației de 1% au evidențiat un T_{max} mediu de aproximativ 4 ore, o $ASC_{0-8 \text{ ore}}$ medie (AS) de 128,61 (94,63) oră x pg/ml și o concentrație plasmatică maximă de 24,39 (15,23) pg/ml. În general, expunerea totală și maximă la glicopironiu a crescut odată cu doza, de la 4,3 mg la 17,3 mg glicopironiu (ceea ce corespunde cu concentrația de 0,5%, 1%, respectiv 2%), cu valori foarte variabile, din cauza naturii medicamentului cu acțiune localizată, aplicat local.

Distribuție

Volumul de distribuție a fost investigat în două studii după administrarea i.v. la adulți, adolescenți și copii și corespunde celui al apei totale din corp. A fost de 0,64 l/kg la adulți și de 1,4 l/kg la copii și adolescenți.

Metabolizare

Nu s-au efectuat studii clinice pentru evaluarea metabolizării glicopironiului la om. De aceea, nu se cunosc nici metabolizii, nici calea metabolică.

Eliminare

După o administrare locală unică de Axhidrox, concentrațiile plasmatice cuantificabile de glicopironiu au fost detectabile timp de cel puțin 24 ore.

După administrarea intravenoasă de glicopironiu marcat radioactiv la adulți, glicopironiul a fost excretat în principal pe cale renală (85%) și într-o măsură mai mică (<5%) pe cale biliară. Acest lucru a avut loc în cea mai mare parte în formă nemodificată. Clearance-ul glicopironiului la pacienții cu disfuncție renală severă este considerabil întârziat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om în cazul utilizării Axhidrox pe baza studiilor convenționale farmacologice la animale privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Expunerea sistemică la pacienții din studiul clinic de fază 1b a fost de 4 ori sau de 7 ori mai mică (pe baza C_{max} , respectiv ASC) atunci când a fost comparată cu datele privind expunerea la porci de talie mică după administrarea zilnică de cremă GPB 2% timp de 7 zile. Nu s-a observat niciun eveniment advers în cazul tratării porcilor de talie mică cu cremă GPB 2%.

Glicopironiul a fost negativ în cadrul unei baterii de studii de evaluare a toxicologiei genetice și nu a fost carcinogen atunci când a fost administrat topic la șobolani, zilnic, timp de până la 24 luni.

Întrucât expunerea sistemică la glicopironiu după administrarea dermică la pacienți este scăzută, cu $ASC_{0-8\text{ ore}}$ medie (AS) de 128,61 (94,63) oră x pg/ml și o concentrație plasmatică maximă de 24,39 (15,23) pg/ml, nu se anticipează niciun risc de toxicitate sistemică și asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

La masculii de șobolan, după administrarea subcutanată, glicopironiul nu a avut niciun efect asupra fertilității, în timp ce la femele s-a observat o reducere a ratei de concepție și a ratei de supraviețuire a puilor în faza de înțarcare. Ținând cont de expunerea sistemică redusă după aplicarea topică de Axhidrox, aceste constatări nu sunt considerate relevante pentru utilizarea dermică la om. Nu s-a observat niciun transfer sau un transfer limitat la nivel placentar la femelele de șoarece, iepure, câine gestante și la femelele gravide. Glicopironiul și metabolizii acestuia s-au distribuit în laptele femelelor de șobolan care alăptau și, în general, au atins concentrații mai mari în lapte, comparativ cu cele observate în plasmă (de până la 11,3 ori). Cu toate acestea, expunerea sistemică la glicopironiu după administrarea dermică la pacienți este scăzută și, în consecință, concentrațiile cumulate din lapte vor fi de asemenea scăzute, fără probleme de ordin farmacologic sau toxicologic.

Studiile *in vitro* efectuate cu Axhidrox nu evidențiază niciun potențial de iritație oculară. Având în vedere potențialul foarte scăzut de sensibilizare la șoarece, un efect de sensibilizare la om nu poate fi exclus complet, în cazuri foarte rare.

Nu se anticipează fototoxicitate în urma administrării de Axhidrox.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool benzilic (E1519)

Propilenglicol (E1520)

Alcool cetostearilic
Acid citric (E330)
Glicerol monostearat 40-55
Macrogol 20 glicerol monostearat
Citrat de sodiu (E331)
Octildodecanol
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima acționare, medicamentul poate fi utilizat timp de maxim 12 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Recipient multidoză constând dintr-o parte reprezentată de recipient (pungă laminată din PEJD, PET și aluminiu încastrată în flacon din polipropilenă rigidă de culoare albă) și o parte reprezentată de pompă și capacul fără filet al acesteia (ambele din polipropilenă de culoare albă).

Mărime de ambalaj: un recipient conținând 50 g cremă, ceea ce corespunde cu 124 acționări sau 31 tratamente la nivelul ambelor axile.

Pentru a nu depăși numărul de tratamente furnizat de fiecare recipient, utilizatorul este rugat să marcheze numărul de tratamente în tabelul prevăzut pe cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14974/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2023