

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axhidrox 8 mg/g kreem

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g kreemi sisaldab glükopürrooniumbromiidi koguses, mis vastab 8 mg glükopürrooniumile. Ühe pumbavajutusega saab 270 mg kreemi, milles on 2,2 mg glükopürrooniumi.

Teedaolevat toimet omavad abiained

Ühes pumbavajutuses on 21,6 mg tsetostearüülalkoholi, 2,7 mg bensüülalkoholi ja 8,1 mg propüleenglükooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kreem

Valge läikiv kreem.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Axhidrox on näidustatud raske primaarse aksillaarse hüperhidroosi paikseks raviks täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kutaanne

Axhidrox on paikseks kasutamiseks ainult kaenlaalustes, mitte kasutada teistes kehapiirkondades.

Annustamine

Axhidroxi soovitatav annus on kaks pumbavajutust kaenlaaluse kohta (vastab 540 mg kreemile ehk 4,4 mg glükopürrooniumile kaenlaaluse kohta). Pärast pumba eeltäitmist tuleb kreemi soovitatava annuse 540 mg (4,4 mg glükopürrooniumi) saamiseks vajutada kaks korda lõpuni alla.

Ravi esimese 4 nädala jooksul kantakse Axhidroxi ühtlaselt mõlemasse kaenlaalusesse, eelistatavalt õhtuti.

Olenevalt aksillaarse higistamise vähenemisest võib alates 5 nädalast vähendada Axhidroxi pealekandmist kahele korrale nädalas.

Toime säilitamiseks on vajalik primaarse aksillaarse hüperhidroosi pidev ravi Axhidroxiga.

Lapsed

Axhidroxi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel alates 18 aasta vanusest ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Axhidroxi ohutus ja efektiivsus eakatel vanuses üle 65 aasta ei ole tõestatud.

Neerukahjustus

Axhidroxi võib kasutada soovitatavas annuses kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega, dialüüsi vajavatel patsientidel tuleb Axhidroxi kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski, sest glükopürrooniumi ekspositsioon võib selles populatsioonis olla suurem (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid tehtud. Glükopürroonium eritub peamiselt neerude kaudu ja seetõttu ei ole maksakahjustusega patsientide puhul oodata toimeaine ekspositsiooni olulist suurenemist.

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Pumba ettevalmistamine enne esmast kasutamist

Enne esmast kasutamist tuleb mitmeannuseline konteiner eeltäita.

Esimese täisannuse saamiseks tuleb pumbas olev õhk eemaldada järgmiselt:

- Hoidke pumba nurga all (vt joonis) vajutage seda korduvalt alla, kuni kreem tuleb pumba avast välja selle all olevale paberitükile.
- Vajutage pumba veel 10 korda aeglaselt täielikult alla ja pumbake kreem paberitükile. Visake paberitükk koos kreemiga prügikasti.
- Nüüd on pump kasutusvalmis. Järgmistel kasutuskordadel ei ole vaja pumba uuesti ette valmistada.



Kreemi regulaarne pealekandmine

Pärast eeltäitmist kasutatakse kreemi pealekandmiseks korki, nagu on allpool kirjeldatud.

- Hoidke pumba ühes käes, nii et pumba ava on suunatud eemaldatud pumbakorgi poole (vt joonis).
- Soovitatava kreemikoguse väljastamiseks korgile vajutage pumba kaks korda lõpuni välja. Kandke kreem korgi abil ühtlaselt ühele kaenlaalusele.
- Korrake seda toimingut teise kaenlaaluse jaoks.
- Seejärel peske ohutuse mõttes kork ja oma käed kohe ja korralikult seebi ja veega. See on oluline nina, silmade või suu ja ka teiste inimeste kokkupuute vältimiseks kreemiga (vt lõik 4.4).
- Märgistage ravikordade arv väliskarbil olevas tabelis (vt lõik 6).



4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Haigusseisundid, mis võivad Axhidroxi antikolinergilise toime tõttu ägeneda (nt glaukoom, paralüütiline iileus, ebastabiilne kardiovaskulaarne seisund ägeda hemorraagia korral, raske haavandiline koliit, toksiline megakoolon haavandilise koliidi tüsistusena, *myasthenia gravis*, Sjögreni sündroom).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Axhidroxi tuleb kasutada ettevaatusega raske prostata hüperplaasiaga, põiekaela obstruktsiooniga patsientidel või patsientidel, kellel on anamneesis kusepeetus.

Nende patsientide puhul peavad arstid ja patsiendid olema tähelepanelikud kusepeetuse sümptomite (nt urineerimisraskus, suurenenud kusepõis) suhtes ja patsiente tuleb juhendada nende sümptomite tekkimisel Axhidroxi kasutamine kohe lõpetama.

Raske neerukahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus alla 30 ml / min / 1,73 m²), sh lõppstaadiumis neeruhaigusega, dialüüsi vajavatel patsientidel tuleb Axhidroxi kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Kuna südame löögisageduse suurenemine on antikolinergiliste ravimite teadaolev kõrvaltoime, tuleb Axhidroxi kasutada ettevaatusega südame pärgarterite haiguse, südame paispuudulikkuse, südame rütmihäirete ja hüpertensiooni korral.

Hematoentsefaalse barjääri funktsioonihäiretega (nt traumaatilised ajuvigastused viimase aasta jooksul, keemiaravi, peapiirkonna kiiritusravi, kolju- ja ajuoperatsioon, veeni süstivad narkomaanid) patsientidel ei ole uuringuid tehtud. Need patsiendid võivad Axhidroxi kasutada ainult juhul, kui teised ravivõimalused ei ole piisavalt efektiivsed.

Axhidroxi tuleb kanda kaenlaalustesse ainult mitmeannuselise konteineri korgiga ja mitte sõrmedega. Eriti oluline, Axhidrox ei tohi sattuda silmadesse (vt lõik 4.2), sest glükopürroonium võib põhjustada pupillide ajutist laienemist ja nägemise hägustumist. Kokkupuutel suu või ninaga ei saa välistada sülje või ninaeritiste tekkimise vähenemist. Kui silmad, nina või suu puutuvad kreemiga kokku, tuleb paiksete kõrvaltoimete vältimiseks neid piirkondi kohe rohke veega loputada. Kõrvaltoimete välistamiseks tuleb vältida ravitud nahapiirkonna kontakti teiste nahapiirkondadega, sh teiste inimeste nahaga, st katta ravitud piirkond rõivastega (nt seksuaalvahekorra või imetamise ajal).

Kui kaenlaalune nahk on silmnähtavalt põletikuline või kahjustatud, võib see Axhidroxi kasutamisel suurendada lokaalsete kõrvaltoimete tekkeriski. Seetõttu tohib Axhidroxi kasutada ainult pärast naha kliinilist paranemist või sümptomite remissiooni.

Kuna Axhidrox võib põhjustada suukuivust (vt lõik 4.8), ei saa välistada kaariese riski vähenenud süljeerituse tagajärjel. Seetõttu on soovitatavad hoolikas hammaste hügieen ja regulaarne hammaste kontrollimine.

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone ja kergelt paikset ärritust. Tsetostearüülalkohol võib põhjustada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiit).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Axhidroxi pikaajalist koosmanustamist teiste antikolinergilise toimega ravimpreparaatidega ei ole uuritud.

Ei saa välistada antikolinergilise toime suurenemist nende ravimite samaaegse kasutamise tagajärjel. See kehtib nt topiramaadi, sedatiivsete antihistamiinide, tritsükliliste antidepressantide, monoamiini oksüdaasi inhibiitorite, neuroleptikumide, antipsühhootikumide ja opioidide kasutamise kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Glükopürrooniumbromiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Tuginedes Axhidroxi väiksele süsteemsele ekspositsioonile pärast nahale kandmist, ei peeta neid leide inimesel nahakaudse kasutamise puhul oluliseks. Axhidroxi kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, kui see on vajalik.

Imetamine

Uuringud lakteerivatel rottidel on näidanud, et pärast intravenooset ja suukaudset manustamist erituvad glükopürroonium ja selle metaboliidid rinnapiima ja võimenduvad selles (täpne teave vt lõik 5.3).

Rinnaga toidetava lapse kokkkupuudet kreemi või Axhidroxiga ravitud nahaga tuleb vältida, seetõttu tuleb rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine Axhidroxiga otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Glükopürrooniumi toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud emasloomadel fertiilsuse kahjustumist ekspositsioonide korral, mis ületavad maksimaalset ekspositsiooni inimestel, mis näitab väikest kliinilist tähtsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Axhidrox mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Axhidroxi manustamist võib nägemine hägustuda, tekkida väsimus ja pearinglus (vt lõik 4.8). Axhidroxi sattumisel silmadesse võib tekkida nägemise hägustumine (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini (> 1%) esinenud kõrvaltoimed olid reaktsioonid manustamiskohal (15,7%), suukuivus (12,8%), silmakuivus (2,9%), peavalu (2,0%), nahakuivus (1,7%), ninakuivus (1,4%) ja kõhukinnisus (1,4%). Kuigi suukuivus kaldus pikemaajalisel kasutamisel vähenema, olid kõigi teiste kõrvaltoimete tüübid ja esinemissagedused sarnased Axhidroxi kasutamisel 4, 28 või 52 nädala jooksul. Puuduvad tõendid, et kõrvaltoimed on pikema kestusega ravi ajal raskemad.

Kõrvaltoimete loend tabelis

Axhidroxi kuni 52 nädalat kasutanud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi (tabel 1). Tabelis on andmed ka 14-päevasest uuringust vastavalt 0,5%, 1% ja 2% glükopürroonumbromiidi (GPB) kreemiga.

Organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse järgi. Kõrvaltoimed on esinemissageduse rühmas esitatud raskusastme vähenemise järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Seedetrakti häired	suukuivus	kõhukinnisus	huulte kuivus, kõhu paisumine, kõva väljaheide
Silma kahjustused		silmakuivus	nägemise hägustumine, silmade kihelus, silmade hüperemia, erineva suurusega pupillid, nägemishäired, silmaärritus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		ninakuivus	orofarüngeaalne valu, pitsitustunne kurgus, ninakuivus
Närvisüsteemi häired		peavalu	pearinglus, unisus, halva kvaliteediga uni
Psühhiaatrilised häired			unehäired
Kõrva ja labürindi kahjustused			vertiigo
Naha ja		nahakuivus	hüperhidroos, kihelus, lööve,

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
nahaaluskoekahjustused			ebanormaalselt lõhnav nahk, erüteem, parapsoriaas, nahaärritus, käte kuivus, sügelus, atoopiline dermatiit, ekseem, naastuline nahk
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		erüteem, ärritus, valu või kihelus pealekandmiskohas	akne, turse, lööve, kuivus, ekseem, paapulid või dermatiit pealekandmiskohas, limaskestade kuivus, väsimus, valu rindkeres
Infektsioonid ja infestatsioonid		follikuliit pealekandmiskohas	
Vere ja lümfisüsteemi häired			trombotsütopeenia
Südame häired			tahhükardia
Uuringud			elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kuna Axhidroxi kantakse paiksetl ainult kaenlaalustesse, peetakse üleannustamist ebatõenäoliseks.

Kui Axhidroxi väärkasutatakse teistel suurenenud higieritusega kehaosadel (peopesad, jalalabad, näol) ja suurtel kehapiindadel, ei saa välistada kõrvaltoimete tekkimise või üleannustamise riski. Glükopürroniumi süsteemsel suukaudsel manustamisel täheldatud üleannustamise nähud olid nahapunetus koos kuumatundega, keha ülekuumenemine, eluohtlik kuumarabandus, naha ja limaskestade kuivus, müdriaas koos akommodatsioonivõime kadumisega, vaimse seisundi muutused ja palavik, siinustahhükardia, soolestikus helide vähenemine, funktsionaalne iileus, kusepeetus, hüpertensioon, treemorid ja müokloonilised tõmbused.

Raskete või eluohtlike sümptomite korral tuleb kaaluda kvaternaarse ammooniumi antikoliinesteraasi, nt neostigmiini manustamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised dermatoloogilised preparaadid, histamisvastased ained, ATC -kood: D11AA01

Toimemehhanism

Glükopürronium on muskariini-atsetüülkoliini retseptorite konkureeriv antagonist.

Farmakodünaamilised toimed

Glükopürronium inhibeerib atsetüülkoliini parasümpaatilist toimet silelihas- ja südamelihaskudele ja erinevatele näärmetele, sh higinäärmetele. Higinäärmete puhul väheneb selle tulemusena higi eritumine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Axhidroxi ohutust ja efektiivsust hinnati 4-nädalasest topeltpimedas ja platseebokontrolliga raviperioodist (III faasi a-osa) ja sellele järgnevast 72-nädalasest avatud jätkuravi perioodist (käimasolev III faasi b-osa) koosnev III faasi uuring primaarse aksillaarse hüperhidroosiga patsientidel.

Kokku kaasati kesksesse 4-nädalasse mitmekeskuselisse randomeeritud topeltpimedasse platseebokontrolliga III faasi uuringu a-ossa 171 patsienti (vanuses 18...65 aastat). Keskmine vanus kõigis uuringurühmades kokku oli 36 aastat, 51% uuritavatest olid meessoost. Peaaegu kõik olid etniliselt päritolult valgenahalised. Haiguse raskusaste oli raske primaarne aksillaarne hüperhidroos (hüperhidroosi raskusastme skaalal [*Hyperhidrosis Disease Severity Scale*, HDSS] skoor 3 või 4), mille korral toatemperatuuril ja vastava piirkonna kliimas normaalse õhuniiskuse korral eritus 5 minuti jooksul kummastki kaenlaalusest higi gravimeetriliselt mõõdetuna vähemalt 50 mg.

Esmane tulemusnäitaja oli määratletud kui higi tekkimise absoluutne muutus 1% GPB kreemiga ravimisel võrreldes platseeboga alates uuringu algusest kuni 29. päevani, hinnatuna gravimeetriliselt. Olulised teised tulemusnäitajad olid 1% GPB kreemi ja platseebo võrdlus higistamise elukvaliteedi indeksi HidroQol (*Hyperhidrosis Quality of Life Index*) skoori absoluutmuutuse osas uuringu algusest kuni 29. päevani ning ravivastuse saavutanute arvu osas 29. päeval (paranemine ≥ 2 punkti) HDSS-i skaalal.

Pärast III faasi uuringu platseebokontrolliga a-osa 4 ravinädalat täheldati Axhidroxiga ravi saanute rühmas võrreldes uuringu algusega ligikaudu 2 korda suurema higitekke vähenemist kui platseeborühmas. Higitekke absoluutne vähenemine uuringu algusest kuni 29. päevani oli statistiliselt oluliselt suurem Axhidroxiga ravirühmas võrreldes platseeborühmaga (tabel 2).

Oluliste teiseste tulemusnäitajate saavutamist hinnanud analüüs näitas, et Axhidroxiga ravi saanute rühmas saavutas HDSS-i skoori paranemise 2 või rohkem punkti ligikaudu 2 korda rohkem patsiente kui platseebot saanute rühmas ($p = 0,0542$). HidroQoL-i järgi absoluutmuutust hinnanud analüüsi järgi oli paranemise mediaan oluliselt suurem Axhidroxiga ravi saanute rühmas kui platseeborühmas ($p < 0,0001$).

Tabel 2. Andmed III faasi uuringu a-osast

	Platseebo (n = 84)	1% GPB (n = 87)	p-väärtused, 1% GPB vs. platseebo
Esmane tulemusnäitaja			
Higitekke absoluutmuutus uuringu algusest kuni 29. päevani			
Enne uuringu algust [mg] (keskmine \pm standardhälve)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Muutus 29. päevaks [mg] (keskmine \pm standardhälve)	–83,49 (168,21) ^a	–197,08 (252,41) ^b	0,0038
Suhteline muutus 29. päevaks [%] mediaan (95% CI)	–34,32 (–49,71; –2,67) ^a	–64,63 (–73,13; –51,75) ^b	< 0,0001
Higi vähenemine $\geq 50\%$ võrreldes uuringu algusega (patsientide arv, (%))	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114
Olulised teised tulemusnäitajad			
HDSS-i tulemusnäitaja saavutanud (≥ 2-punktiline paranemine uuringu algusest kuni 29. päevani) patsiendid			
Ravivastuse saavutanute määr, N (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542
HidroQoL-i skoori muutus uuringu algusest kuni 29. päevani			
Koguskoor, mediaanmuutus (vahemik) 29. päevani	–1,0 (–35 – 4) ^c	–6,0 (–36 – 6) ^d	< 0,0001

HDSS = hüperhidroosi raskusastme skaala, HidroQol = higistamise elukvaliteedi indeks, CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik, N = patsientide arv, ^a N = 78, ^b N = 77, ^c N = 79, ^d N = 84

Avatud III faasi uuringu pikaajalises b-osas vähenes higiteke 4 ja 12 nädalat pärast ravi Axhidroxiga oluliselt võrreldes uuringu algusega (N = 315 patsienti; p < 0,0001 nii 4 kui ka 12. nädala puhul) (tabel 3).

Tabel 3. Andmed III faasi uuringu b-osast

Esmane tulemusnäitaja (ainult uued registreeritud patsiendid)		vs. uuringu algusega
Kogu higitekke absoluutmuutus, hinnatuna gravimeetriliselt, võrreldes uuringu algusega (b-osa 1. päev) kuni 12. nädalani.		
Enne uuringu algust [mg] (keskmine ±standardhälve) (n = 172)	276,09 (230,34)	
12. nädal [mg] (keskmine ±standardhälve) (n = 168)	114,42 (137,27)	< 0,0001
Higi vähenemine ≥ 50% võrreldes uuringu algusega (patsientide arv, (%)) 4. nädal	113 (65,7)	
Higi vähenemine ≥ 50% võrreldes uuringu algusega (patsientide arv, (%)) 12. nädal	109 (63,4)	
Olulised teised tulemusnäitajad (N = 315)		
HDSS-i tulemusnäitaja (≥ 2-punktiline paranemine uuringu algusest kuni 12. nädalani) saavutanud – > 25% ravivastuse saavutanutest		
Ravivastuse saavutanud, N (%)	104 (33,0)	0,0005
HDSS-i tulemusnäitaja (≥ 2-punktiline paranemine uuringu algusest kuni 28. nädalani) saavutanud – > 25% ravivastuse saavutanutest		
Ravivastuse saavutanud, N (%)	124 (39,4)	< 0,0001
Absoluutmuutus hüperhidroosi elukvaliteedi indeksi HidroQoL skaalal uuringu algusest kuni 12. nädalani		
Koguskoori mediaanmuutus 12. nädalani (CI)	–12,0 (–14,0 –10,0) ^e	< 0,0001

HDSS = hüperhidroosi raskusastme skaala, HidroQol = higistamise elukvaliteedi indeks, CI = usaldusvahemik, N = patsientide arv, ^e N = 310

Axhidroxiga tehtud avatud III faasi uuringu pikaajalises b-osas (N = 315 patsienti) ei saavutanud ravivastuse saavutanute (≥ 2-punktiline paranemine HDSS-i skaalal) osakaal pärast 4-nädalalist ravi Axhidroxiga statistilist olulisust (p = 0,4812). Siiski saavutati statistiline olulisus pärast 8- (p = 0,0123), 12- (p = 0,0005) ja 28-nädalast (p < 0,0001) ravi Axhidroxiga. HidroQoL-i koguskoori absoluutmuutus võrreldes uuringu algusega oli statistiliselt oluline 4, 8 ja 28 (kõigil juhtudel p < 0,0001) nädalat pärast ravi Axhidroxiga.

Patsientide teatatud tulemusnäitajad, nt HDSS ja HidroQoL näitasid aja jooksul täiendavat paranemist. Hüperhidroosi sümptomid paranesid pikaajalisel kasutamisel kuni 1-aastase ravi tulemusena veelgi.

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Axhidroxiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pediaatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Axhidroxi toime on paikne, kuid esineb ka süsteemset ekspositsiooni. Axhidroxi farmakokineetikat uuriti farmakokineetika uuringus 30 primaarse aksillaarse hüperhidroosiga patsiendil 3 erineva tugevuse annusega: 0,5%, 1% ja 2% (Ib faasi uuring). Axhidroxi pideval pealekandmisel üks kord ööpäevas saavutati glükopürrooniumi farmakokineetiline tasakaalukontsentratsioon vahemikus 7...14 ravipäeval. 1%-lise tugevusega kreemi pealekandmise 14. päeval täheldati keskmist T_{max}-i ligikaudu 4 tunni pärast, keskmine (standardhälve) AUC_{0...8h} oli 128,61 (94,63) h*pg/ml ja maksimaalne kontsentratsioon oli 24,39 (15,23) pg/ml. Pealekantava ravimi paikse toime tõttu

suurenesid glükopürrooniumi kogu- ja maksimaalne ekspositsioon koos glükopürrooniumi annusega 4,3...17,3 mg (vastavalt tugevused 0,5%, 1% ja 2%).

Jaotumine

Jaotusruumala uuriti lastel ja täiskasvanutel kahes uuringus pärast i.v. manustamist ja see vastab organismi kogu veesisaldusele. See oli täiskasvanutel 0,64 l/kg ja lastel 1,4 l/kg.

Biotransformatsioon

Glükopürrooniumi biotransformatsiooni ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Seetõttu ei ole teada ei metaboliidid ega metaboolne rada.

Eritumine

Pärast Axhidroxi ühte paikset pealekandmist oli glükopürrooniumi sisaldus plasmas kvantifitseeritavalt tuvastatav vähemalt 24 tundi.

Pärast radiomärgistatud glükopürrooniumi intravenooset manustamist täiskasvanutele eritus glükopürroonium peamiselt neerude (85%) ja väikemas ulatuses sapi kaudu (< 5%). Eritumine toimus peamiselt muutumatul kujul. Glükopürrooniumi kliirens toimub raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel oluliselt hiljem.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse standarduuringud loomadel ei ole näidanud kahjulikku toimet Axhidroxi kasutavatele inimestele.

Süsteemne ekspositsioon oli Ib faasi kliinilises uuringus osalenud patsientidel pärast 2% GPB kreemi igapäevast manustamist 7 päeva jooksul 4 või 7 korda väiksem (põhinedes vastavalt kas C_{max} -il või AUC-l) võrreldes ekspositsiooni andmetega minisigadel. Minisigade ravimisel 2% GPB kreemiga kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Glükopürrooniumi analüüs oli negatiivne komplekssetes geneetilise toksikoloogia uuringutes ega olnud kartsinogeenne rottidel igapäevasel paiksel pealekandmisel kuni 24 kuu jooksul.

Kuna glükopürrooniumi süsteemne ekspositsioon on pärast nahale kandmist väike – keskmine (standardhälve) on $AUC_{0...8h}$ puhul 128,61 (94,63) h*pg/ml ja maksimaalne kontsentratsioon on 24,39 (15,23) pg/ml –, ei eeldata süsteemse toksilisuse riski ega riski reproduktsioonile ja arengule.

Pärast glükopürrooniumi subkutaanset manustamist isastele rottidele ei ilmnenud mingeid toimeid fertiilsusele; emastel rottidel täheldati eostumismäära ja võõrutusperioodil ka järglaste elulemusmäära vähenemist. Tuginedes Axhidroxi väiksele süsteemsele ekspositsioonile pärast paikset manustamist, ei peeta neid leide inimesel nahakaudse kasutamise puhul oluliseks. Tiinetel hiirtel, küülikutel, koertel ja rasedatel naistel ei täheldatud eritumist läbi platsenta või see toimus piiratud koguses.

Glükopürroonium ja selle metaboliidid eritusid lakteerivate rottide rinnapiima ja nende kontsentratsioon piimas oli üldiselt suurem kui plasmas täheldatu (kuni 11,3 korda). Siiski on glükopürrooniumi süsteemne ekspositsioon pärast patsientidele nahakaudset manustamist väike, järelikult on isegi suurenenud kontsentratsioon rinnapiimas ikkagi väike ega kujuta endast farmakoloogilist või toksikoloogilist probleemi.

Axhidroxiga tehtud *in vitro* uuringutes ei täheldatud võimalikke silmi ärritavaid toimeid. Tuginedes väga väiksele potentsiaalsele sensibiliseerivale toimele hiirtel, ei saa väga harvadel juhtudel välistada sensibiliseerivat toimet inimestele.

Axhidroxi pealekandmisel ei ole oodata fototoksilisust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensüülalkohol (E1519)
Propüleenglükool (E1520)
Tsetostearüülalkohol
Sidrunhape (E330)
Glütseroolmonostearaat 40...55
Makrogool 20 glütseroolmonostearaat
Naatriumsitraat (E331)
Oktüüldodekanool
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast esmast manustamist võib ravimpreparaati kasutada kuni 12 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mitmeannuseline konteiner, mis koosneb konteineriosast (LDPE (*low-density polyethylene*, madaltihe polüetüleen) PET-i (*polyethylene terephthalate*, polüetüleenterftalaat) ja alumiiniumi laminaadist ravimkotike valges kõvas polüpropüleenpudelis) ja pumbaosast ning selle korgist (mõlemad valgest polüpropüleenist).

Pakendi suurus: üks konteiner sisaldab 50 g kreemi, mis vastab 124 pumbavajutusele ehk 31 ravikorda mõlemasse kaenlaalusesse.

Selleks et mitte ületada ravikordade arvu konteineri kohta, soovitatakse kasutajal märkida ravikordad väliskarbil olevasse tabelisse.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1061422

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.05.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2022