

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Axhidrox 2,2 mg/pulsación crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Glicopirronio

1 g de crema contiene bromuro de glicopirronio, equivalente a 8 mg de glicopirronio. Una pulsación de la bomba suministra 270 mg de crema, que contiene bromuro de glicopirronio, correspondiente a 2,2 mg de glicopirronio.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 21,6 mg de alcohol cetosteárico, 2,7 mg de alcohol bencílico y 8,1 mg de propilenglicol por pulsación de la bomba.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema

Crema blanca brillante

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Axhidrox está indicado para el tratamiento tópico de la hiperhidrosis axilar primaria grave en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Uso cutáneo

Axhidrox es para uso tópico únicamente en la zona de las axilas y no para su uso en otras zonas del cuerpo.

Posología

La dosis recomendada de este medicamento es de dos pulsaciones de la bomba por axila (equivalente a 540 mg de crema o 4,4 mg de glicopirronio por axila). Tras el cargado, la bomba debe presionarse hasta el fondo dos veces para obtener la dosis deseada de 540 mg de crema (4,4 mg de glicopirronio).

Durante las primeras 4 semanas de tratamiento, este medicamento se aplica en cada axila de manera uniforme, una vez al día, preferiblemente por la noche.

A partir de la 5ª semana, la frecuencia de aplicación de este medicamento puede reducirse a dos veces por semana, en función de la respuesta al tratamiento.

El tratamiento continuo de la hiperhidrosis axilar primaria con este medicamento es necesario para mantener el efecto.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en la población mayor de 65 años.

Insuficiencia renal

Este medicamento puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal que requiera diálisis, este medicamento debe utilizarse sólo si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la exposición sistémica al glicopirronio puede aumentar en esta población (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. El glicopirronio se elimina mayoritariamente por excreción renal, por lo que no cabe esperar un aumento importante de la exposición al principio activo en pacientes con insuficiencia hepática.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

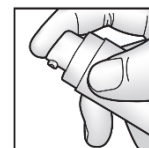
Forma de administración

Preparación de la bomba antes del primer uso

El envase multidosis requiere ser cargado antes de ser utilizado por primera vez.

Para obtener una dosis inicial completa, debe eliminar el aire atrapado en la bomba de la siguiente manera:

- Sujete la bomba en ángulo (ver ilustración) y presione la bomba hacia abajo repetidamente hasta que la crema salga por la abertura y caiga sobre un papel.
- Presione lentamente la bomba por completo otras 10 veces y deposite la crema dispensada sobre el papel. Deseche únicamente en la papelera el papel con la crema dispensada.
- La bomba está ya preparada para su uso. No es necesario repetir la preparación de la bomba para usos posteriores.



Aplicación habitual de la crema

Después de la carga, la aplicación de la crema se realiza con el tapón como se detalla a continuación:

- Sostenga la bomba en la mano con la abertura de la bomba hacia el tapón retirado de la bomba (ver ilustración).
- Presione completamente la bomba dos veces para aplicar la cantidad de crema recomendada en la parte superior del tapón. Usando el tapón, distribuya uniformemente la crema en una axila.
- Repita este proceso para la segunda axila.



- A continuación, debe lavar el tapón de la bomba, y por seguridad también debe lavar completamente y de inmediato sus manos con agua y jabón. Esto es importante para evitar el contacto de la crema con la nariz, los ojos o la boca, así como con otras personas. (ver sección 4.4)
- Marque el número de tratamientos en la tabla del envase (ver sección 6).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Afecciones médicas que pueden verse exacerbadas por el efecto anticolinérgico de este medicamento (por ejemplo, glaucoma, íleo paralítico, estado cardiovascular inestable en hemorragia aguda, colitis ulcerosa grave, megacolon tóxico complicación de la colitis ulcerosa, miastenia gravis, síndrome de Sjögren).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con hiperplasia prostática grave, obstrucción del cuello de la vejiga o antecedentes o presencia de retención urinaria.

En estos pacientes, los médicos y los pacientes deben estar atentos a los signos y síntomas de retención urinaria (por ejemplo, dificultad para orinar, vejiga distendida) y se debe instruir a los pacientes para que suspendan inmediatamente el uso de este medicamento y consulten a un médico si se presenta alguno de estos signos o síntomas.

En los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²), incluidos los que padecen una enfermedad renal terminal que requiere diálisis, este medicamento debe utilizarse sólo si el beneficio esperado supera el riesgo potencial. Estos pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar posibles reacciones adversas.

Dado que el aumento de la frecuencia cardíaca es un efecto conocido de los anticolinérgicos, este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas e hipertensión.

No se han realizado estudios en pacientes con disfunciones de la barrera hematoencefálica (por ejemplo, lesiones cerebrales traumáticas en el último año, quimioterapia, radioterapia de la cabeza, cirugía del cráneo y del cerebro, drogadictos intravenosos). Este medicamento sólo debe ser utilizado por estos pacientes si otras opciones de tratamiento no son suficientemente eficaces.

La aplicación de este medicamento en las axilas debe realizarse únicamente con el tapón del envase multidosis y no con los dedos. En particular, este medicamento no debe entrar en contacto con los ojos (ver sección 4.2), ya que glicopirronio puede causar una dilatación temporal de las pupilas y visión borrosa. En caso de contacto con la boca o la nariz, no se puede descartar una reducción de la producción de saliva o de las secreciones nasales. Si los ojos, la nariz o la boca entran en contacto con la crema, estas zonas deben enjuagarse inmediatamente con abundante agua para reducir el riesgo de efectos secundarios locales.

Para excluir los efectos secundarios, debe evitarse el contacto piel con piel de la zona tratada con otras zonas, incluida la piel de otras personas, es decir, cubriendo la zona tratada con ropa (por ejemplo, durante las relaciones sexuales).

Si la piel de las axilas está visiblemente inflamada o lesionada, esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas locales con este medicamento. Por lo tanto, este medicamento sólo debe utilizarse tras la recuperación clínica o la remisión de los síntomas de la piel.

Dado que el uso de este medicamento puede causar sequedad de boca (ver sección 4.8), no se puede descartar un mayor riesgo de caries debido a la reducción de la salivación. Por lo tanto, se recomienda una higiene dental cuidadosa y revisiones periódicas de la salud dental.

Excipientes

Este medicamento contiene 2,7 mg de alcohol bencílico por pulsación de la bomba. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas e irritación local moderada.

Este medicamento puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol cetosteárico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No se ha estudiado la administración conjunta de este medicamento con otros medicamentos de acción anticolinérgica.

El uso concomitante de estos productos puede dar lugar a un aumento de los efectos anticolinérgicos y debe evitarse o considerarse sólo con precaución. Esto se aplica, por ejemplo, al uso de topiramato, antihistamínicos sedantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, neurolépticos, antipsicóticos y opioides.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos, o son limitados, sobre el uso de bromuro de glicopirronio en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Basándose en la baja exposición sistémica tras la aplicación dérmica del bromuro de glicopirronio, estos hallazgos no se consideran relevantes para el uso dérmico en humanos a la dosis aprobada. El uso de este medicamento puede considerarse durante el embarazo, si es necesario.

Lactancia

Los estudios en ratas lactantes han demostrado que glicopirronio y sus metabolitos se distribuyen y se enriquecen en la leche tras la aplicación intravenosa y oral (para más detalles, ver sección 5.3). Debe evitarse el contacto del lactante con la crema o la piel tratada con este medicamento, por lo que debe decidirse si se interrumpe la lactancia o se interrumpe la terapia con este medicamento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de glicopirronio en la fertilidad humana. Los estudios en animales han mostrado un deterioro de la fertilidad femenina a exposiciones superiores a la máxima exposición humana, lo que indica una baja relevancia clínica (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Tras la administración de este medicamento pueden producirse visión borrosa, fatiga y mareos (ver sección 4.8). En particular, puede producirse visión borrosa si este medicamento entra en los ojos (ver sección 4.4).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (>1%) fueron reacciones en el lugar de aplicación (15,3%), sequedad de boca (12,3%), sequedad de ojos (3,3%), dolor de cabeza (1,3%), sequedad de piel (1,3%), sequedad nasal (1,5%), estreñimiento (1,3%) y visión borrosa (1,1%). Mientras que la sequedad de boca tendió a disminuir con un uso más prolongado, el tipo y la frecuencia de todas las demás reacciones adversas fueron similares cuando se utilizó este medicamento durante 4 semanas, así como durante 28, 52 o 72 semanas. No hubo pruebas de que los efectos adversos tendieran a empeorar en cuanto a su gravedad con una mayor duración del tratamiento.

La siguiente lista tabulada de reacciones adversas (Tabla 1) se basa en su mayor frecuencia observada dentro de una duración de aplicación de este medicamento hasta 72 semanas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas en pacientes que utilizan este medicamento y dos análogos que contienen 4 mg/g y 16 mg/g de glicopirronio, respectivamente, se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 1).

Dentro de la clasificación de órganos individuales, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia. Dentro de los grupos de frecuencia individual, los efectos no deseados se indican en orden de gravedad decreciente. La frecuencia de los efectos adversos se define: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Boca Seca	Estreñimiento	Sequedad de labios, distensión abdominal, heces duras, aptialismo, dispepsia, náusea	
Trastornos oculares		Sequedad de ojos, visión borrosa	Prurito ocular, hiperemia ocular, pupilas desiguales, deterioro visual, irritación ocular,	

Clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 to < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1,000 to < 1/100)	Frecuencia no conocida
			midriasis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Sequedad nasal	Dolor orofaríngeo, opresión en la garganta, garganta seca, congestión nasal	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	Mareos, somnolencia, sueño de mala calidad, alteración de la atención, molestias en la cabeza	
Trastornos psiquiátricos			Trastorno de sueño, ansiedad, inquietud	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Piel seca	Hiperhidrosis, prurito, prurito generalizado, erupción, olor cutáneo anormal, eritema, parapsoriasis, irritación cutánea, manos secas, dermatitis atópica, eczema, placa cutánea, acné, urticaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dermatitis en la zona de aplicación, eczema, erupción cutánea, pápulas, eritema, irritación, dolor o prurito	Acné en la zona de aplicación, sequedad, vesículas, induración, cicatriz o herida, sequedad de las mucosas, cansancio	
Infecciones e infestaciones			Foliculitis en el lugar de aplicación	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia	
Trastornos cardiacos			Taquicardia	
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad, angioedema
Trastornos renales			Trastorno de la micción	

Clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 to < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1,000 to < 1/100)	Frecuencia no conocida
y urinarios				
Exploraciones complementarias			Prolongación del QT en el electrocardiograma, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina en sangre y aumento del volumen celular medio, disminución de la concentración de hemoglobina celular media	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.nofiticaRAM.es

4.9. Sobredosis

La sobredosis con este medicamento se considera improbable con la administración tópica sólo en las axilas. Si este medicamento se utiliza indebidamente en otras partes (palmas de las manos, pies, cara) o en grandes zonas del cuerpo con aumento de la sudoración, no se puede descartar un mayor riesgo de efectos secundarios o una sobredosis. Los signos de sobredosis observados especialmente con la administración oral sistémica de glicopirronio incluyen enrojecimiento de la piel con sensación de calor, sobrecalentamiento del cuerpo, insolación que pone en peligro la vida, sequedad de la piel y de las mucosas, midriasis con pérdida de acomodación, cambios en el estado mental y fiebre, taquicardia sinusal, disminución de los ruidos intestinales, íleo funcional, retención urinaria, hipertensión, temblores y contracciones mioclónicas. En caso de síntomas graves o que pongan en peligro la vida, debe considerarse la administración de un anticolinesterásico de amonio cuaternario, como la neostigmina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos, antihidróticos. Código ATC: D11AA01.

Mecanismo de acción

Glicopirronio es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos de acetilcolina.

Efectos farmacodinámicos

Glicopirronio inhibe los efectos impulsados por la acetilcolina en las células del músculo liso y del músculo cardíaco y en varias glándulas, incluidas las sudoríparas. En las glándulas sudoríparas, esto se traduce en una reducción de la transpiración.

Eficacia y seguridad clínica

La seguridad y la eficacia de este medicamento en pacientes con hiperhidrosis axilar primaria se evaluó en un estudio de fase 3, que consistió en un período de tratamiento de 4 semanas a doble ciego y controlado con placebo (parte de fase 3a), seguido de una extensión del tratamiento en abierto hasta 72 semanas (parte de fase 3b).

En total, se incluyeron 171 pacientes (de 18 a 65 años) con hiperhidrosis axilar primaria en la parte de fase 3a del estudio pivotal, de 4 semanas de duración, aleatoria, doble ciega y controlada con placebo. En todos los grupos de tratamiento, la edad media era de 36 años y el 51% eran hombres. Casi todos los pacientes eran de origen étnico blanco (placebo 96%, GPB 99%). La gravedad de la enfermedad era la hiperhidrosis axilar primaria grave (puntuación HDSS de 3 ó 4) con al menos 50 mg de producción de sudor en cada axila medidos gravimétricamente a temperatura ambiente y a una humedad consistente con el clima normal de esa zona durante un periodo de 5 minutos.

El criterio de valoración principal se definió como el cambio absoluto en la producción de sudor con la crema GPB 1% frente al placebo desde el inicio hasta el día 29, evaluado por gravimetría. Los criterios de valoración secundarios clave fueron la comparación entre la crema GPB 1% y el placebo respecto al cambio absoluto en la puntuación del Índice de Calidad de Vida de la Hiperhidrosis (HidroQoL) desde el inicio hasta el día 29 y el porcentaje de respondedores según la puntuación del HDSS en el día 29 (mejora de ≥ 2 puntos).

Después de 4 semanas de tratamiento en la parte controlada con placebo del estudio de fase 3, el grupo tratado con este medicamento mostró una reducción de la sudoración mayor, aproximadamente 2 veces, desde el inicio que el grupo de placebo. La reducción absoluta de la producción de sudor desde el inicio hasta el día 29 fue estadísticamente significativa en el grupo de este medicamento en comparación con el grupo de placebo (Tabla 2).

El análisis que evaluó los criterios de valoración secundarios clave mostró una mejora de 2 o más puntos en la puntuación del HDSS al tratamiento con este medicamento que al tratamiento con placebo ($p = 0,0542$). En el análisis que evaluó los cambios absolutos en la puntuación de HidroQoL, la mediana de la mejora fue significativamente mayor en el grupo tratado con Axhidrox que con el grupo de placebo ($p < 0,0001$).

Tabla 2. Datos de la parte de la Fase 3^a

	Placebo (n = 84)	GPB 1% (n = 87)	GPB 1% vs. Placebo p-valores
Criterio de valoración primario			
Cambio absoluto en la producción de sudor desde la línea de base hasta el día 29			
Línea de base [mg] (media \pm SD)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Cambio al día 29 [mg] (media \pm SD)	-83,49 (168,21)a	-197,08 (252,41)b	0,0038
Cambio relativo al día 29 [%] Mediana (95% CI)	-34,32 (-49,71; -2,67)a	-64,63 (-73,13; -51,75)b	< 0,0001

Reducción del sudor de $\geq 50\%$, vs línea de base (número de pacientes, (%))	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114
Criterios de valoración secundarios clave			
Respuestas al HDSS (mejora de ≥ 2 puntos desde el inicio hasta el día 29)			
Tasa de respuesta N (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542
Cambio en la HidroQoL desde la línea de base hasta el día 29			
Puntuación total, mediana (rango) cambio hasta el día 29	-1,0 (-35 - 4) ^c	-6,0 (-36 - 6) ^d	< 0,0001

HDSS = Escala de gravedad de la enfermedad de la hiperhidrosis, HidroQoL = Índice de calidad de vida de la hiperhidrosis, IC = intervalo de confianza, N = número de pacientes, ^aN=78, ^bN=77, ^cN=79, ^dN=84.

En la parte de fase 3b abierta a largo plazo, la producción de sudor se redujo significativamente en comparación con el valor inicial a las 4 y 12 semanas de tratamiento con Axhidrox (N = 357 pacientes recién reclutados; $p < 0,0001$ tanto en la semana 4 como en la 12) (Tabla 3).

Tabla 3. Datos de la parte de la fase 3b

Criterio de valoración primario (sólo pacientes recién reclutados)		vs. línea de base
Cambio absoluto en la producción total de sudor evaluada por el GM desde la línea de base (día 1b) hasta la semana 12.		
Inicio [mg] (media \pm SD) (n = 357)	280,31 (238,24)	
Semana 12 [mg] (media \pm SD) (n = 316)	123,64 (149,06)	< 0,0001
Criterios secundarios de valoración de la eficacia (reducción de la sudoración):		
Reducción del sudor de $\geq 50\%$, frente a la línea de base (número de pacientes, (%)) Semana 4	198 (55,5)	
Reducción del sudor de $\geq 50\%$, frente a la línea de base (número de pacientes, (%)) semana 12	193 (54,1)	
Criterios de valoración secundario clave (N=518)		
Respuestas al HDSS (≥ 2 puntos desde el inicio hasta la semana 12) - > 25% respuestas		
Tasa de respuesta, N (%)	145 (30,8)	0,0019
Respuestas al HDSS (≥ 2 puntos de mejora desde el inicio hasta la semana 28) - > 25% respuestas		
Tasa de respuesta, N (%)	152 (29,3)	0,0112
Cambio absoluto en el índice de calidad de vida de la hiperhidrosis HidroQoL desde la línea de base a la semana 12		
Puntuación total cambio medio hasta la semana 12 (IC)	-11,0 (-13,0; -10,0) ^a	< 0,0001

HDSS = Escala de gravedad de la enfermedad de la hiperhidrosis, HidroQoL = Índice de calidad de vida de la hiperhidrosis, IC = intervalo de confianza, N = número de pacientes, ^aN=468

El porcentaje de respondedores (mejora de ≥ 2 puntos en la HDSS) no alcanzó significación estadística ($p = 0,0623$) tras 4 semanas de tratamiento con Axhidrox en la parte abierta y a largo plazo del estudio de fase 3 ($N = 357$ pacientes) con Axhidrox. Sin embargo, la significación estadística se alcanzó tras 52 ($p = 0,0072$) y 72 ($p < 0,0002$) semanas de tratamiento con Axhidrox. Los cambios absolutos en la puntuación total de HidroQoL desde el inicio fueron estadísticamente significativos en la semana 4, 8, 28, 52 y 72 ($p < 0,0001$ para todas) después del tratamiento con Axhidrox.

En cuanto a los resultados comunicados por los pacientes, como la HDSS y la HidroQoL, se mostró una mejora adicional a lo largo del tiempo a pesar de la reducción de la frecuencia de aplicación al cabo de una semana. Los síntomas de hiperhidrosis mejoraron aún más con el uso a largo plazo de hasta 72 semanas de tratamiento.

La Agencia Europea del Medicamento ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con este medicamento en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en condiciones, según la decisión del plan de investigación pediátrica (PIP), para la indicación concedida (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de este medicamento se investigó en un estudio farmacocinético en 30 pacientes con hiperhidrosis axilar primaria, con 3 dosis diferentes, 0,5%, 1% y 2% (estudio de fase 1b). Con la aplicación continua de este medicamento una vez al día, el estado farmacocinético estable del glicopirronio se alcanzó entre el día 7 y el 14 del tratamiento. La farmacocinética en el día 14 tras la administración de la concentración del 1% mostró un T_{max} medio de unas 4 horas, un AUC_{0-8h} medio (SD) de 128,61 (94,63) $h \cdot pg/mL$ y una concentración máxima de 24,39 (15,23) pg/mL . La exposición total y máxima al glicopirronio aumentó en general con la dosis de 4,3 mg a 17,3 mg de glicopirronio (correspondientes a las concentraciones del 0,5%, 1% y 2%, respectivamente), siendo los valores muy variables, debido a la naturaleza del fármaco de acción local aplicado localmente.

Distribución

El volumen de distribución se investigó en dos estudios tras la administración i.v., en adultos y niños, y corresponde al del agua corporal total. Fue de 0,64 L/kg en adultos y de 1,4 L/kg en niños.

Biotransformación

No se han realizado estudios clínicos para evaluar la biotransformación del glicopirronio en humanos. Por lo tanto, no se conocen ni los metabolitos ni la vía metabólica.

Eliminación

Tras una única aplicación local de este medicamento se detectaron niveles plasmáticos cuantificables de glicopirronio durante al menos 24 horas.

Tras la administración intravenosa de glicopirronio marcado radiactivamente a adultos, el glicopirronio se excretó principalmente por vía renal (85%) y en menor medida ($< 5\%$) por vía biliar. Esto se produjo principalmente en forma inalterada. La eliminación del glicopirronio en pacientes con disfunción renal grave se retrasa considerablemente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los efectos relevantes para la seguridad en los estudios preclínicos se observaron sólo a niveles de exposición sistémica por encima de la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

La exposición sistémica en pacientes del estudio clínico de fase 1b fue 4 o 7 veces menor (según la C_{max} o el AUC, respectivamente) en comparación con los datos de exposición en minicerdos tras la aplicación diaria de crema GPB al 2% durante 7 días. No se observó ningún acontecimiento adverso al tratar minicerdos con crema de GPB al 2%.

Glicopirronio resultó negativo en una batería de estudios de toxicología genética y no fue cancerígeno cuando se aplicó tópicamente a ratas diariamente durante un período de hasta 24 meses.

Dado que la exposición sistémica del glicopirronio tras la aplicación dérmica en pacientes es baja, con una media (SD) en el AUC_{0-8h} de 128,61 (94,63) h*pg/mL y una concentración máxima de 24,39 (15,23) pg/mL, no se espera ningún riesgo en relación con la reproducción y el desarrollo.

En ratas macho, tras la administración subcutánea de glicopirronio no mostró ningún efecto sobre la fertilidad, mientras que en las hembras se observó una reducción tanto de la tasa de concepción como de la tasa de supervivencia de las crías durante la fase de destete. Basándose en la baja exposición sistémica tras la aplicación tópica de este medicamento, estos resultados no se consideran relevantes para el uso dérmico en humanos.

No se observó transferencia a través de la placenta, o ésta fue limitada, en ratones, conejos, perros y humanos preñados. Glicopirronio y sus metabolitos se distribuyeron en la leche de ratas lactantes y, en general, alcanzaron concentraciones más altas en la leche en comparación con las observadas en el plasma (hasta 11,3 veces). Sin embargo, la exposición sistémica del glicopirronio tras la aplicación dérmica en pacientes es baja y, en consecuencia, las concentraciones enriquecidas en la leche seguirían siendo bajas, sin que haya preocupación farmacológica o toxicológica.

Los estudios *in vitro* realizados con este medicamento no muestran ningún potencial de irritación ocular. Basado en el muy bajo potencial de sensibilización en ratones, no se puede descartar completamente un efecto sensibilizador en humanos en casos muy raros.

No se espera ninguna fototoxicidad por la aplicación de este medicamento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Alcohol bencílico (E1519)

Propilenglicol (E1520)

Alcohol cetosteárfico

Ácido cítrico (E330)

Monoestearato de glicerol 40-55

Monoestearato de glicerol Macrogol 20
Citrato de sodio (E331)
Octildodecanol
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años

Tras la primera pulsación de la bomba, el medicamento puede utilizarse durante un máximo de 12 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase multidosis compuesto por un envase (bolsa laminada de LDPE, PET y aluminio encerrada en un frasco de polipropileno rígido blanco) y una bomba y su tapón (ambas de polipropileno blanco).

Tamaño del envase: Un envase que contiene 50 g de crema y que corresponde a 124 actuaciones o 31 tratamientos para ambas axilas.

Para no sobrepasar el número de tratamientos por envase, se recomienda al paciente marcar el número de tratamiento en la tabla del estuche.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Industrial Farmacéutica Cantabria, S.A.
Ctra. Cazoña-Adarzo, s/n
39011 Santander
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)