

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axhidrox® 2,2 mg/Pumpenhub Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Glycopyrronium

1 g Creme enthält Glycopyrroniumbromid, entsprechend 8 mg Glycopyrronium. Ein Pumpenhub liefert 270 mg Creme. Das darin enthaltene Glycopyrroniumbromid entspricht 2,2 mg Glycopyrronium pro Pumpenhub.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 21,6 mg Cetylstearylalkohol, 2,7 mg Benzylalkohol und 8,1 mg Propylenglycol pro Pumpenhub.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Weiß glänzende Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Axhidrox ist für die topische Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Axhidrox ist nur zur topischen Anwendung in den Achseln und nicht auf anderen Körperstellen geeignet.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Axhidrox beträgt zwei Pumpenhübe pro Achselhöhle (entsprechend 540 mg Creme oder 4,4 mg Glycopyrronium pro Achselhöhle). Nach der Vorbereitung der Dosierpumpe muss diese zweimal ganz nach unten durchgedrückt werden, um die gewünschte Dosis von 540 mg Creme (4,4 mg Glycopyrronium) zu erhalten.

Während der ersten 4 Wochen der Behandlung wird Axhidrox einmal täglich, vorzugsweise abends, gleichmäßig in jeder Achselhöhle aufgetragen.

Ab der 5. Woche kann die Häufigkeit der Anwendung auf zweimal pro Woche reduziert werden, je nach Reduktion des axillären Schwitzens.

Eine fortwährende Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose mit Axhidrox ist erforderlich, um die Wirkung aufrecht zu halten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Axhidrox bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Ältere Personen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Axhidrox bei älteren Personen über 65 Jahren ist nicht erwiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Axhidrox kann bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer eingeschränkter Nierenfunktion in der empfohlenen Dosis angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion oder dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium ist Axhidrox nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt, da die systemische Glycopyrronium-Exposition in dieser Patientengruppe erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Glycopyrronium wird überwiegend renal ausgeschieden. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kein größerer Anstieg der Wirkstoffexposition zu erwarten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Vorbereitung der Dosierpumpe vor der ersten Anwendung

Der Mehrdosenbehälter muss vor der ersten Anwendung vorbereitet werden.

Um eine vollständige Anfangsdosis zu erhalten, muss die in der Dosierpumpe eingeschlossene Luft wie folgt beseitigt werden:

- Ziehen Sie die Verschlusskappe der Dosierpumpe ab.
- Legen Sie ein Stück Papier auf den Tisch. Halten Sie die Öffnung der Dosierpumpe schräg darüber (siehe Abbildung) und drücken Sie die Dosierpumpe so oft herunter, bis Creme aus der Öffnung austritt.
- Drücken Sie die Dosierpumpe weitere zehnmal langsam und vollständig ganz durch und geben die herausgepumpte Creme auch auf das Papier. Entsorgen Sie das Papier mit der darauf befindlichen Creme nur über den Restmüll.
- Die Dosierpumpe ist jetzt einsatzbereit. Ein erneutes Vorpumpen ist für die weitere Verwendung nicht notwendig.



Regelmäßige Anwendung der Creme

Nach der Vorbereitung der Dosierpumpe erfolgt das Auftragen der Creme mit der Verschlusskappe der Dosierpumpe wie im Folgenden beschrieben:

- Ziehen Sie die Verschlusskappe der Dosierpumpe ab.
- Nehmen Sie die Dosierpumpe so in die Hand, dass die Öffnung der Pumpe in Richtung der abgezogenen Verschlusskappe zeigt.
- Drücken Sie die Dosierpumpe zweimal vollständig herunter, um die empfohlene Menge an Creme auf den Kopf der Verschlusskappe zu geben (siehe Abbildung).
- Verteilen Sie die Creme mit der Verschlusskappe gleichmäßig in einer Achsel.
- Behandeln Sie danach die andere Achsel wie zuvor beschrieben.



- Anschließend müssen Sie die Verschlusskappe der Dosierpumpe und zur Sicherheit auch Ihre Hände sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen. Dies ist wichtig, um einen Kontakt der Creme mit der Nase, den Augen oder dem Mund zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
- Kreuzen Sie die Anzahl der Behandlungen in der Tabelle auf dem Umkarton (siehe Abschnitt 6.).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Erkrankungen, die durch die anticholinergische Wirkung von Axhidrox verschlimmert werden können (z. B. Glaukom, paralytischer Ileus, instabiler kardiovaskulärer Status bei akuter Blutung, schwere ulcerative Colitis, durch ein toxisches Magakolon verkomplizierte ulcerative Colitis, Myasthenia gravis, Sjögren-Syndrom.).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Axhidrox ist bei Patienten mit schwerer Prostatahyperplasie, Blasenhalsostruktion oder anamnestisch bekanntem oder bestehendem Harnverhalt mit Vorsicht anzuwenden.

Bei diesen Patienten müssen Ärzte und Patienten auf Anzeichen und Symptome eines Harnverhalts achten (z. B. Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Harnblasenerweiterung) und Patienten sind anzuweisen, die Anwendung von Axhidrox sofort abzubrechen und einen Arzt aufzusuchen, wenn sich Anzeichen oder Symptome hierfür entwickeln.

Bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m²), einschließlich Patienten mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium, darf Axhidrox nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Diese Patienten sind engmaschig auf mögliche Nebenwirkungen zu überen.

Da eine erhöhte Herzfrequenz eine bekannte Wirkung von Anticholinergika ist, ist Axhidrox bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, dekompensierter Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Bluthochdruck mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit Funktionsstörungen der Blut-Hirn-Schranke (z. B. Schädel-Hirn-Trauma innerhalb des letzten Jahres, Chemotherapie, Strahlentherapie des Kopfes, Schädel- und Gehirnoperationen, intravenöser Drogenmissbrauch) wurden keine Studien durchgeführt. Axhidrox sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend wirksam sind.

Die Anwendung von Axhidrox unter den Achseln darf nur mit der Verschlusskappe des Mehrdosenbehältnisses und nicht mit den Fingern erfolgen. Insbesondere darf Axhidrox nicht in die Augen gelangen (siehe Abschnitt 4.2), da Glycopyrronium eine vorübergehende Pupillenerweiterung und verschwommenes Sehen verursachen kann. Bei Kontakt mit Mund oder Nase kann eine Verringerung der Speichel- oder Nasensekretion nicht ausgeschlossen werden. Wenn Augen, Nase oder Mund mit der Creme in Kontakt kommen, sind diese Bereiche sofort mit viel Wasser zu spülen, um das Risiko lokaler Nebenwirkungen zu verringern.

Um Nebenwirkungen auszuschließen, ist ein Haut-zu-Haut-Kontakt des behandelten Hautbereichs mit anderen Körperstellen einschließlich der Haut anderer Personen vermieden werden, d. h. durch Bedecken des behandelten Bereichs mit Kleidung (z. B. beim Geschlechtsverkehr).

Wenn die Haut der Achselhöhlen sichtbar entzündet oder verletzt ist, kann dies das Risiko lokaler Nebenwirkungen von Axhidrox erhöhen. Daher ist Axhidrox nur nach klinischer Genesung oder Abklingen der Hautsymptome anzuwenden.

Da die Anwendung von Axhidrox zu Mundtrockenheit führen kann (siehe Abschnitt 4.8), kann ein erhöhtes Kariesrisiko aufgrund des verminderten Speichelflusses nicht ausgeschlossen werden. Sorgfältige Zahnhygiene und regelmäßige Kontrollen der Zähne sind daher zu empfehlen.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen und leichte lokale Reizungen hervorrufen.
Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Axhidrox mit anderen anticholinerg wirkenden Arzneimitteln wurde nicht untersucht. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel zu einer Verstärkung der anticholinergen Wirkung führen kann. Dies gilt beispielsweise für die Anwendung von Topiramaten, sedierenden Antihistaminika, trizyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidase-Hemmern, Neuroleptika, Antipsychotika und Opioiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Glycopyrroniumbromid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der geringen systemischen Exposition nach dermalen Anwendung von Axhidrox werden diese Ergebnisse für die dermale Anwendung beim Menschen in der zugelassenen Dosierung als nicht relevant erachtet. Falls erforderlich, kann die Anwendung von Axhidrox während der Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Studien an laktierenden Ratten haben gezeigt, dass sich Glycopyrronium und seine Metaboliten nach intravenöser und oraler Verabreichung in die Milch verteilen und in dieser angereichert werden (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3).

Der Kontakt des gestillten Kindes mit der Creme oder der mit Axhidrox behandelten Haut ist zu vermeiden. Daher muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Therapie mit Axhidrox abgebrochen werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen einer Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Glycopyrronium auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität bei Expositionen gezeigt, die über der maximalen Humanexposition liegen, was auf eine geringe klinische Relevanz hinweist (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Axhidrox hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Axhidrox können verschwommenes Sehen, Müdigkeit und Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Verschwommenes Sehen kann insbesondere auftreten, wenn Axhidrox in die Augen gelangt (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 1 %) waren Reaktionen an der Applikationsstelle (15,3 %), Mundtrockenheit (12,3 %), trockene Augen (3,3 %), Kopfschmerzen (1,3 %), trockene Haut (1,3 %), trockene Nase (1,5 %), Obstipation (1,3 %) und verschwommenes Sehen (1,1 %). Während Mundtrockenheit bei längerer Anwendung tendenziell abnahm, waren die Art und Häufigkeit aller anderen Nebenwirkungen bei der Anwendung von Axhidrox über 4 Wochen sowie über 28, 52 oder

72 Wochen ähnlich. Es gab keine Hinweise darauf, dass die Nebenwirkungen bei längerer Behandlungsdauer zu einer zunehmenden Intensität tendierten.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen bei Patienten, die Axhidrox bis zu 72 Wochen lang angewendet haben, sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet (Tabelle 1). Die Tabelle enthält auch Daten aus einer 14-tägigen Studie mit Cremes, die 0,5 %, 1 % bzw. 2 % Glycopyrroniumbromid (GPB) enthielten.

Innerhalb der einzelnen Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit geordnet. Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	trockener Mund	Obstipation	trockene Lippen, aufgetriebener Bauch, harter Stuhl, Aptyalismus, Dyspepsie, Übelkeit	
Augenerkrankungen		trockene Augen, verschwommenes Sehen	juckende Augen, okuläre Hyperämie, ungleiche Pupillen, Visusminderung, gereizte Augen, Mydriasis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasentrockenheit	oropharyngeale Schmerzen, Engegefühl im Hals, Halstrockenheit, Nasenverstopfung	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel, Somnolenz, schlechte Schlafqualität, Aufmerksamkeitsstörungen, Kopfbeschwerden	
Psychiatrische Erkrankungen			Schlafstörungen, Angst, Unruhe	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		trockene Haut	Hyperhidrose, Pruritus, generalisierter Pruritus, Hautausschlag, abnormaler Körpergeruch, Erythem, Parapsoriasis, Hautirritationen, trockene Hände, atopische Dermatitis, Ekzem, Plaques, Akne, Urtikaria	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Dermatitis, Ekzem, Hautausschlag, Pappeln, Erythem, Irritation, Schmerzen oder Pruritus an der Applikationsstelle	Akne, Ödem, Trockenheit, Bläschen, Induration, Narbenbildung oder Wunde an der Applikationsstelle, trockene Schleimhaut, Müdigkeit	

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Folikulitis oder Pusteln an der Applikationsstelle	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombocytopenie	
Herzerkrankungen			Tachykardie	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit, Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Störungen bei der Entleerung der Harnblase	
Untersuchungen			QT-Zeit-Verlängerung im EKG, Anstieg hepatischer Enzyme, Bilirubin im Blut erhöht und mittleres Erythrozyteneinzelvolumen erhöht, mittlere Zell-Hämoglobinkonzentration erniedrigt	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Axhidrox wird bei topischer Anwendung allein in den Achselhöhlen als unwahrscheinlich angesehen.

Wenn Axhidrox missbräuchlich auf anderen Körperstellen (Handflächen, Füße, Gesicht) oder großen Körperbereichen mit vermehrtem Schwitzen angewendet wird, kann ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen oder einer Überdosierung nicht ausgeschlossen werden. Anzeichen einer Überdosierung, die insbesondere bei systemischer oraler Gabe von Glycopyrronium beobachtet wurden, waren Hautrötung mit Hitzegefühl, Überhitzung des Körpers, lebensbedrohlicher Hitzschlag, Trockenheit der Haut und der Schleimhäute, Mydriasis mit Verlust der Akkommodation, Veränderungen des mentalen Status und Fieber, Sinustachykardie, Abnahme der Darmgeräusche, funktioneller Ileus, Harnverhalt, Bluthochdruck, Zittern und myoklonisches Zittern.

Bei schweren oder lebensbedrohlichen Symptomen ist die Gabe einer quartären Ammonium-Anticholinesterase wie Neostigmin in Betracht zu ziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika, Antihidrotika, ATC-Code: D11AA01

Wirkmechanismus

Glycopyrronium ist ein kompetitiver Antagonist der muskarinischen Acetylcholinrezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Glycopyrronium hemmt Acetylcholin-getriebene Wirkungen auf glatte Muskel- und Herzmuskelzellen und auf verschiedene Drüsen, einschließlich der Schweißdrüsen. In den Schweißdrüsen führt dies zu einer verminderten Schweißsekretion.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Axhidrox bei Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose wurde in einer Phase-3-Studie untersucht, die aus einer 4-wöchigen doppelblinden und placebokontrollierten Behandlungsphase (Phase-3a-Teil), gefolgt von einer unverblindeten Verlängerung der Behandlung bis zu 72 Wochen (Phase-3b-Teil) bestand.

Insgesamt wurden 171 Patienten (18-65 Jahre) in den 4-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3a-Teil der zulassungsrelevanten Studie eingeschlossen. In allen Behandlungsgruppen lag das Durchschnittsalter bei 36 Jahren, 51 % waren Männer. Fast alle waren weißer ethnischer Herkunft. Der Schweregrad der Erkrankung war schwere primäre axilläre Hyperhidrose (HDSS-Score von 3 oder 4) mit mindestens 50 mg Schweißproduktion in 5 Minuten in jeder Achsel, die gravimetrisch bei Raumtemperatur und einer Luftfeuchtigkeit, die konsistent mit dem normalen Klima in diesem Bereich war, gemessen wurde.

Der primäre Endpunkt wurde als absolute Veränderung der Schweißproduktion durch die Creme mit 1 % Glycopyrroniumbromid (GBP) im Vergleich zu Placebo gegenüber dem Ausgangswert bis zum Tag 29 definiert, wie sie sich aus der Beurteilung der Gravimetrie ergab. Wichtige sekundäre Endpunkte waren der Vergleich zwischen der 1-prozentigen GBP-Creme und Placebo hinsichtlich der absoluten Veränderung des Hyperhidrosis Quality of Life Index (HidroQoL)-Scores von der Baseline bis Tag 29 und des Prozentsatzes der Responder basierend auf dem HDSS (Hyperhidrosis Disease Severity Scale)-Score an Tag 29 (Verbesserung um ≥ 2 Punkte).

Nach 4-wöchiger Behandlung im placebokontrollierten Phase-3a-Teil zeigte die mit Axhidrox behandelte Gruppe eine stärkere (etwa 2-fache) Schweißreduktion gegenüber dem Ausgangswert als die Placebogruppe. Die absolute Reduktion der Schweißproduktion vom Ausgangswert bis zum Tag 29 war in der Axhidrox-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (Tabelle 2).

Die Analyse zur Bewertung der wichtigsten sekundären Endpunkte zeigte eine Verbesserung des HDSS-Scores um 2 oder mehr Punkte durch die Behandlung mit Axhidrox im Vergleich zur Behandlung mit Placebo ($p = 0,0542$). In der Analyse zur Bewertung der absoluten Veränderungen des HidroQoL-Scores war die mittlere Verbesserung in der mit Axhidrox behandelten Gruppe signifikant größer als in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$).

Tabelle 2: Daten aus dem Phase 3a Teil

	Placebo (n = 84)	GPB 1% (n = 87)	GPB 1% vs. Placebo p-Werte
Primärer Endpunkt			
Absolute Veränderung der Schweißproduktion gegenüber dem Ausgangswert bis Tag 29			
Ausgangswert [mg] (Mittelwert \pm SD)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Veränderung bis Tag 29 [mg] (Mittelwert \pm SD)	–83,49 (168,21) ^a	–197,08 (252,41) ^b	0,0038

Relative Änderung zu Tag 29 [%] Median (95% KI)	-34,32 (-49,71; -2,67) ^a	-64,63 (-73,13; -51,75) ^b	< 0,0001
Schweißreduktion von $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert (Anzahl Patienten, (%))	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114
Wichtige sekundäre Endpunkte			
HDSS-Responder (≥ 2-Punkte-Verbesserung vom Ausgangswert bis Tag 29)			
Responder rate, N (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542
Änderung der HidroQoL vom Ausgangswert bis Tag 29			
Gesamtpunktzahl, Median (Bereich) Wechsel zu Tag 29	-1,0 (-35 bis 4) ^c	-6,0 (-36 bis 6) ^d	< 0,0001

HDSS = Hyperhidrosis Disease Severity Scale (Schweregradskala der Hyperhidrose-Erkrankung),
HidroQoL = Hyperhidrosis Quality of Life Index (Hyperhidrose-Lebensqualitätsindex),
KI = Konfidenzintervall, N = Zahl der Patienten, ^aN = 78, ^bN = 77, ^cN = 79, ^dN = 84.

Im offenen Langzeit-Phase-3b-Teil war die Schweißproduktion im Vergleich zum Ausgangswert 4 und 12 Wochen nach der Behandlung mit Axhidrox signifikant reduziert (N = 357 neu rekrutierte Patienten; $p < 0,0001$ für Woche 4 und 12) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Daten aus Phase 3b Part

Primärer Endpunkt (nur neu rekrutierte Patienten)		vs. Ausgangswert
Absolute Veränderung der gesamten Schweißproduktion, gravimetrisch bewertet gegenüber dem Ausgangswert (Tag 1b) bis Woche 12		
Ausgangswert [mg] (Mittelwert \pm SD) (n = 357)	280,31 (238,24)	
Woche 12 [mg] (Mittelwert \pm SD) (n = 316)	123,64 (149,06)	< 0,0001
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (Schweißreduktion):		
Schweißreduktion von $\geq 50\%$ im Vergleich zum Ausgangswert (Anzahl der Patienten, (%)) Woche 4	198 (55,5)	
Schweißreduktion von $\geq 50\%$ im Vergleich zum Ausgangswert (Anzahl der Patienten, (%)) Woche 12	193 (54,1)	
Wichtige sekundäre Endpunkte (N= 518)		
HDSS-Responder (≥ 2-Punkte-Verbesserung vom Ausgangswert bis Woche 12) – > 25 % Responder		
Responder, N (%)	145 (30,8)	0,0019
HDSS-Responder (≥ 2-Punkte-Verbesserung vom Ausgangswert bis Woche 28) – > 25 % Responder		
Responder, N (%)	152 (29,3)	0,0112
Absolute Veränderung des Hyperhidrose-Lebensqualitätsindex HidroQoL gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 12		
Gesamtpunktzahl Mediane Veränderung zu Woche 12 (KI)	-11,0 (-13,0; -10,0) ^a	< 0.0001

HDSS = Hyperhidrosis Disease Severity Scale (Schweregradskala der Hyperhidrose-Erkrankung),
HidroQoL = Hyperhidrosis Quality of Life Index (Hyperhidrose-Lebensqualitätsindex),
KI = Konfidenzintervall, N = Zahl der Patienten, ^aN = 468

Der Prozentsatz der Responder (≥ 2 Punkte Verbesserung des HDSS) erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,0623$) nach 4-wöchiger Behandlung mit Axhidrox im unverblindeten, langfristigen Teil der Phase-3-Studie (N = 357 Patienten). Statistische Signifikanz wurde jedoch nach 52 ($p = 0,0072$) und 72 ($p < 0,0002$) Behandlungswochen mit Axhidrox erreicht. Absolute Veränderungen des HidroQoL-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert waren in Woche 4, 8, 28, 52 und 72 ($p < 0,0001$ für alle) nach der Behandlung mit Axhidrox statistisch signifikant.

Von Patienten berichtete Ergebnisse, wie HDSS und HidroQoL, zeigten trotz Senkung der Anwendungshäufigkeit nach Woche 4 eine weitere Verbesserung im Laufe der Zeit. Die Hyperhidrose-Symptome verbesserten sich weiter bei der Langzeitbehandlung bis zu 72 Wochen.

Die Europäische Arzneimittel Behörde hat für Axhidrox eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gemäß der Entscheidung über den pädiatrischen Prüfplan (PIP) für die zugelassene Indikation gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Axhidrox hat eine lokale Wirkung, jedoch tritt auch eine systemische Exposition auf. Die Pharmakokinetik von Axhidrox wurde in einer pharmakokinetischen Studie an 30 Patienten mit primärer axillärer Hyperhidrose mit 3 verschiedenen Dosisstärken, 0,5 %, 1 % und 2 %, untersucht (Phase-1b-Studie). Bei kontinuierlicher einmal täglicher Applikation von Axhidrox wurde der pharmakokinetische Steady State von Glycopyrronium zwischen Tag 7 und 14 der Behandlung erreicht. Die Pharmakokinetik an Tag 14 nach Anwendung der 1 %igen Stärke zeigte eine mittlere T_{max} von etwa 4 Stunden, eine mittlere (SD) AUC_{0-8h} von 128,61 (94,63) h*pg/ml und eine maximale Konzentration von 24,39 (15,23) pg/ ml. Die Gesamt- und maximale Glycopyrronium-Exposition stieg im Allgemeinen mit einer Dosis von 4,3 mg auf 17,3 mg Glycopyrronium (entsprechend der Stärke von 0,5 %, 1 % bzw. 2 %) an, wobei die Werte aufgrund der Eigenschaften des lokal angewendeten und lokal wirkenden Arzneimittels sehr unterschiedlich waren.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen wurde in zwei Studien nach i.v. Verabreichung bei Erwachsenen und Kindern untersucht und korrespondiert mit dem des Ganzkörperwassers. Es betrug 0,64 l/kg bei Erwachsenen und 1,4 l/kg bei Kindern.

Biotransformation

Es wurden keine klinischen Studien zur Bestimmung der Biotransformation von Glycopyrronium beim Menschen durchgeführt. Daher sind weder die Metaboliten noch der Stoffwechselweg bekannt.

Elimination

Nach einmaliger lokaler Applikation von Axhidrox waren für mindestens 24 Stunden quantifizierbare Plasmaspiegel von Glycopyrronium nachweisbar.

Nach intravenöser Verabreichung von radioaktiv markiertem Glycopyrronium in Erwachsenen wurde das Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren (85 %) und in geringerem Maße (< 5 %) über die Galle ausgeschieden. Dies geschah größtenteils in unveränderter Form. Die Clearance von Glycopyrronium ist bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion erheblich verzögert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Standard-Tierstudien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial, zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen bei der Anwendung von Axhidrox erkennen.

Die systemische Exposition bei Patienten in der klinischen Phase-1b-Studie war 4-fach bzw. 7-fach niedriger (basierend auf C_{max} bzw. AUC) im Vergleich zu den Expositionsdaten bei Minischweinen nach täglicher Anwendung von 2-prozentiger Glycopyrronium-Creme über 7 Tage. Bei der Behandlung von Minischweinen mit 2-prozentiger Glycopyrronium-Creme wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Glycopyrronium war in einer Reihe genetisch toxikologischer Studien negativ und bei täglicher topischer Anwendung an Ratten über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten nicht karzinogen.

Da die systemische Exposition von Glycopyrronium nach dermalen Anwendung bei Patienten mit einem Mittelwert (SD) der AUC_{0-8h} von 128,61 (94,63) h*pg/ml und einer maximalen Konzentration von 24,39 (15,23) pg/ml gering ist, wird kein Risiko für die systemische Toxizität, Reproduktion und Entwicklung erwartet.

Bei männlichen Ratten zeigte Glycopyrronium nach subkutaner Verabreichung keine Wirkung auf die Fertilität, während bei weiblichen Ratten während der Entwöhnungsphase eine Verringerung sowohl der Empfängnisrate als auch der Überlebensrate der Nachkommen festgestellt wurde. Aufgrund der geringen systemischen Exposition nach topischer Applikation von Axhidrox werden diese Ergebnisse als nicht relevant für die dermale Anwendung beim Menschen erachtet. Bei trächtigen Mäusen, Kaninchen, Hunden und Menschen wurde kein oder ein begrenzter Plazentatransfer beobachtet. Glycopyrronium und seine Metaboliten verteilten sich in der Milch säugender Ratten und erreichten im Allgemeinen in der Milch höhere Konzentrationen im Vergleich zu den im Plasma beobachteten (bis zum 11,3-fachen). Jedoch ist die systemische Exposition von Glycopyrronium nach dermalen Applikation bei Patienten gering und folglich wären auch die angereicherten Konzentrationen in der Milch immer noch gering, so dass keine pharmakologischen oder toxikologischen Bedenken bestehen.

Mit Axhidrox durchgeführte *in-vitro*-Studien zeigen kein Augenreizungspotential. Aufgrund des sehr geringen Sensibilisierungspotentials bei Mäusen kann in sehr seltenen Fällen eine sensibilisierende Wirkung beim Menschen nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Bei Anwendung von Axhidrox ist keine Phototoxizität zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol (E1519)
Propylenglycol (E1520)
Cetylstearylalkohol
Citronensäure (E330)
Glycerolmonostearat 40–55
Macrogol-20-glycerolmonostearat
Natriumcitrat (E331)
Octyldodecanol
Wasser, gereinigt

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Pumpenhub das Arzneimittel nicht länger als 12 Monate verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mehrdosenbehälter, der aus einem Behälterteil (Beutellaminat aus LDPE, PET und Aluminium, umhüllt von einer weißen starren Polypropylenflasche) und einem Pumpenteil und dessen Verschlusskappe (beide aus weißem Polypropylen) besteht.

Packungsgröße: Ein Behälter, der 50 g Creme für 124 Pumpenhübe oder 31 Behandlungen in beiden Achseln enthält.

Um die Anzahl der Behandlungen pro Behälter nicht zu überschreiten, wird der Patient aufgefordert, deren Anzahl in der Tabelle auf dem Umkarton zu markieren.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 141207

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.4.2022

10. STAND DER INFORMATION

11.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.