RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Axhidroks 8 mg/g crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Glycopyrronium

Un gramme de crème contient du bromure de glycopyrronium, équivalant à 8 mg de glycopyrronium. Une activation de la pompe délivre 270 mg de crème à base de bromure de glycopyrronium, ce qui correspond à 2,2 mg de glycopyrronium.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 21,6 mg d'alcool cétostéarylique, 2,7 mg d'alcool benzylique et 8,1 mg de propylène glycol par activation de la pompe.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème

Crème blanche brillante

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Axhidroks est indiqué pour le traitement topique de l'hyperhidrose axillaire primaire sévère chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie cutanée
Axhidroks est réservé à un usage topique au niveau de l'aisselle et ne doit pas être utilisé sur d'autres parties du corps.

Posologie

La dose recommandée d'Axhidroks est de 2 activations de la pompe par aisselle (équivalant à 540 mg de crème, soit 4,4 mg de glycopyrronium par aisselle). Une fois amorcée, la pompe doit être actionnée complètement 2 fois afin d'obtenir la dose souhaitée de 540 mg de crème (4.4 mg de glycopyrronium).

Au cours des 4 premières semaines de traitement, Axhidroks doit être appliqué uniformément sur chaque aisselle une fois par jour, de préférence le soir.
A compter de la 5e semaine, la fréquence des applications peut être réduite à 2 fois par semaine, en fonction de la réduction de la transpiration axillaire.
La poursuite du traitement par Axhidroks est nécessaire pour maintenir l'effet sur l'hyperhidrose axillaire primaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Axhidroks chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Axhidroks peut être utilisé chez les adolescents âgés de 12 ans et plus à la même dose et à la même fréquence que chez l'adulte (voir rubrique 4.4).
Un parent ou un aidant doit aider l'adolescent à apprendre comment préparer correctement la pompe et comment appliquer la crème.

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité d'Axhidroks chez les personnes de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale

Axhidroks peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale nécessitant des dialyses, Axhidroks ne doit être utilisé que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques, car l'exposition systémique au glycopyrronium peut être plus importante dans cette population (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Le glycopyrronium étant principalement éliminé par voie rénale, aucune augmentation notable de l'exposition à la substance active n'est attendue en cas d'insuffisance hépatique.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Mode d'administration

Amorçage de la pompe avant première utilisation

Le récipient multidose doit être amorcé avant sa première utilisation.
Pour obtenir l'intégralité de la dose lors de la première utilisation, l'air présent dans la pompe doit être éliminé comme suit :

- Tenir la pompe selon l'angle indiqué sur l'illustration et appuyer plusieurs fois sur la pompe jusqu'à ce que la crème en sorte. Recueillir la crème sur une feuille de papier.
- Actionner lentement et complètement la pompe 10 fois supplémentaires, en recueillant la crème sur le papier. Jeter le papier et la crème avec les ordures ménagères.
- La pompe est prête à être utilisée. Il n'est pas nécessaire de répéter les étapes d'amorçage de la pompe lors des utilisations suivantes.

Application régulière de la crème

Une fois la pompe amorcée, l'application de la crème s'effectue en utilisant le capuchon, et non avec les doigts, comme indiqué ci-dessous :

- Retirer le capuchon de la pompe. Tenir la pompe dans une main en dirigeant la buse vers le capuchon (voir illustration).
- Actionner complètement la pompe 2 fois afin de déposer la dose de crème recommandée sur le dessus du capuchon.
- Etaler la crème uniformément sur une aisselle à l'aide du capuchon.
- Procéder de la même façon pour la seconde aisselle.

– Nettoyer le capuchon et, à des fins de sécurité, se laver immédiatement et soigneusement les mains à l'eau et au savon car la crème ne doit pas entrer en contact avec le nez, les yeux et la bouche, ni avec d'autres personnes (voir rubrique 4.4).
– Cocher le nombre de traitements dans le tableau figurant sur l'emballage extérieur (voir rubrique 6).

4.3 Contre-indications

– Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
– L'utilisation d'Axhidroks peut exacerber certains troubles médicaux en raison de son effet anticholinergique (p. ex., glaucome, iléus paralytique, état cardiovasculaire instable consécutif à une hémorragie aiguë, rectocolite hémorragique sévère, mégacôlon toxique compliquant une rectocolite hémorragique, myasthénie grave, syndrome de Sjögren).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Axhidroks doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hyperplasie sévère de la prostate, une obstruction du col de la vessie, une rétention urinaire ou des antécédents de rétention urinaire.
Dans ces cas, médecin et patient doivent être informés des signes et symptômes de rétention urinaire (p. ex., difficulté à uriner, distension vésicale) et il doit être demandé au patient d'interrompre immédiatement le traitement par Axhidroks et de consulter un médecin en cas de survenue de ces signes ou symptômes.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé < 30 mL/1,73 m^2), notamment une insuffisance rénale terminale nécessitant des dialyses, Axhidroks doit être utilisé uniquement si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques. La survenue d'effets indésirables doit être étroitement surveillée chez ces patients.

L'augmentation de la fréquence cardiaque est un effet connu des anticholinergiques. De ce fait, Axhidroks doit être utilisé avec précaution en présence d'une coronaropathie, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une arythmie cardiaque ou d'une hypertension.

Aucune étude n'a été menée chez des patients présentant un dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique (p. ex., survenue d'un traumatisme crânien au cours de l'année écoulée, chimiothérapie, radiothérapie crânienne, chirurgie crânienne et cérébrale, usage de drogues intraveineuses). Axhidroks doit être utilisé chez ces patients uniquement si les autres options thérapeutiques ne sont pas suffisamment efficaces.

Axhidroks doit être appliqué sur les aisselles exclusivement au moyen du capuchon du récipient multidose, et non avec les doigts. En particulier, Axhidroks ne doit pas entrer en contact avec les yeux (voir rubrique 4.2) car le glycopyrronium peut provoquer une dilatation temporaire des pupilles et une vision trouble passagère. En cas de contact avec la bouche ou le nez, une diminution de la production de salive ou des sécrétions nasales ne peut être exclue. Si les yeux, le nez ou la bouche entrent en contact avec la crème, ces zones doivent être rincées immédiatement et abondamment à l'eau pour réduire le risque d'effets indésirables locaux.
Afin d'écarter le risque d'effets indésirables, la zone traitée doit être protégée par un vêtement de façon à éviter tout contact cutané avec d'autres zones de peau ou d'autres personnes (p. ex., durant les rapports sexuels).

En cas d'inflammation ou de lésions visibles au niveau des aisselles, le risque d'effets indésirables locaux peut être majoré. En conséquence, il convient d'attendre la rémission ou la guérison clinique des symptômes cutanés avant d'utiliser Axhidroks.

L'utilisation d'Axhidroks peut entraîner une sécheresse buccale (voir rubrique 4.8) ; une augmentation du risque de caries ne peut donc pas être exclue en raison de la diminution de la salivation. Une bonne hygiène dentaire et des contrôles réguliers chez le dentiste sont donc recommandés.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques et de légères irritations locales. L'alcool cétostéarylique peut provoquer des réactions cutanées locales (p. ex., dermatite de contact).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'administration concomitante d'Axhidroks et d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas été étudiée.
Une augmentation des effets anticholinergiques ne peut être exclue en cas d'utilisation concomitante de ces produits. Cela s'applique, entre autres, au topiramate, aux antihistaminiques sédatifs, aux antidépresseurs tricycliques, aux inhibiteurs de la monoamine oxidase, aux neuroleptiques, aux antipsychotiques, aux médicaments anticholinergiques utilisés pour la BPCO et l'asthme et aux opiacés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du bromure de glycopyrronium chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'exposition systémique étant faible après application cutanée d'Axhidroks, ces observations ne sont pas jugées pertinentes pour l'utilisation cutanée chez l'homme à la posologie approuvée. La prescription d'Axhidroks peut être envisagée durant la grossesse, si nécessaire.

Allaitement

Les études menées chez des rates allaitantes ont montré qu'après administration intraveineuse et orale, le glycopyrronium et ses métabolites sont excrétés dans le lait où ils sont présents à des concentrations plus élevées (voir informations à la rubrique 5.3).
Le contact du nourrisson avec la crème ou avec la peau traitée par Axhidroks doit être évité, et une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Axhidroks en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets du glycopyrronium sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une altération de la fertilité des femelles à des expositions jugées supérieures à l'exposition maximale chez l'homme. Ces observations ont donc une faible pertinence clinique (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Axhidroks a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'administration d'Axhidroks peut entraîner une vision trouble, une fatigue et des sensations vertigineuses (voir rubrique 4.8). Le risque de vision trouble est particulièrement présent en cas de contact d'Axhidroks avec les yeux (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez l'adulte (≥ 1 %) sont les suivants : réactions au site d'application (15,3 %), bouche sèche (12,3 %), sécheresse oculaire (3,3 %), céphalée (1,3 %), sécheresse cutanée (1,3 %), sécheresse nasale (1,5 %), constipation (1,3 %) et vision trouble (1,1 %). Si la sécheresse cutanée tend à s'atténuer avec le temps, la nature et la fréquence des autres effets indésirables étaient comparables sur des périodes de traitement de 4, 28, 52 ou 72 semaines. Chez les adolescents, seuls deux effets indésirables ont été rapportés : sécheresse oculaire (2,4 %) et bilirubine conjuguée augmentée (2,4 %) durant les 8 semaines de l'étude clinique de phase II. Aucune donnée n'indique que les effets indésirables tendent à s'intensifier avec la durée du traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables survenus chez les patients traités par Axhidroks sur une durée pouvant aller jusqu'à 72 semaines sont listés par classe de système d'organes MedDRA (tableau 1). Ce tableau présente également les données d'une étude de 14 jours menée avec des crèmes contenant 0,5 %, 1 % et 2 % de bromure de glycopyrronium et les données de l'étude de phase II chez les adolescents.

Les effets indésirables sont classés par fréquence au sein de chaque classe de système d'organes, et par ordre décroissant de gravité au sein de chaque groupe de fréquence. La fréquence des effets indésirables se définit comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de système d'organe	**Très fréquent (≥ 1/10)**	**Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Fréquence indéterminée**
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche	Constipation	Lèvres sèches, distension abdominale, selles dures, aptyalisme, dyspepsie, nausée	
Affections oculaires		Sécheresse oculaire, vision trouble	Prurit de l'œil, hyperhémie oculaire, pupilles inégales, défauts visuels, irritation oculaire, mydriase	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Sécheresse nasale	Douleur oropharyngée Sensation de gorge serrée, gorge sèche, congestion nasale	
Affections du système nerveux		Céphalée	Sensation vertigineuse, somnolence, sommeil de mauvaise qualité, perturbation de l'attention, gêne de la tête	
Affections psychiatriques			Trouble du sommeil, anxiété, impatiences	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Sécheresse cutanée	Hyperhidrose, prurit, prurit généralisé, rash, odeur anormale de la	

Classe de système d'organe	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
			peau, érythème, pityriasis lichénoïde, irritation cutanée, mains sèches, dermatite atopique, eczéma, plaque cutanée, acné, urticaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Dermatite, eczéma, rash, papules, érythème, irritation, douleur ou prurit au site d'application	Acné, gonflement, sécheresse, vésicules, induration, cicatrice ou plaie au site d'application, sécheresse muqueuse, fatigue	
Infections et infestations			Folliculite au site d'application, pustules	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombopénie	
Affections cardiaques			Tachycardie	
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité, angioedème
Affections du rein et des voies urinaires			Trouble mictionnel	
Investigations			Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, enzymes hépatiques augmentées, bilirubine conjuguée augmentée et volume globulaire moyen augmenté, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine diminuée	

Population pédiatrique

On s'attend à ce que la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez les adolescents qoient similaires à celles observés chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage est jugé peu probable en cas d'administration topique se limitant aux aisselles.

En cas d'utilisation sur d'autres parties du corps (paumes, pieds, visage) ou sur des zones étendues où la transpiration est abondante, une augmentation du risque d'effets indésirables ou un surdosage sont possibles. Les signes de surdosage suivants ont été observés, en particulier après une administration systémique (orale) de glycopyrronium : rougeur de la peau avec sensation de chaleur, hyperthermie, coup de chaleur menaçant le pronostic vital, sécheresse de la peau et des muqueuses, mydriase avec perte d'accommodation, altération de l'état mental et fièvre, tachycardie sinusale, diminution des bruits intestinaux, iléus fonctionnel, rétention urinaire, hypertension, tremblements et secousses myocloniques.

En cas de symptômes sévères ou menaçant le pronostic vital, l'administration d'un anticholinestérasique à fonction ammonium quaternaire (p. ex., néostigmine) doit être envisagée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres préparations dermatologiques, antisudoraux, code ATC : D11AA01

Mécanisme d'action

Le glycopyrronium est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine.

Effets pharmacodynamiques

Le glycopyrronium inhibe les effets de l'acétylcholine sur les cellules des muscles lisses et du myocarde et sur diverses glandes, notamment les glandes sudoripares où il entraîne une réduction de la transpiration.

Efficacité et sécurité cliniques

Patients adultes
La sécurité et l'efficacité d'Axhidroks ont été évaluées chez des patients présentant une hyperhidrose axillaire primaire dans une étude de phase III comprenant une période de traitement en double aveugle et contrôlée contre placebo de 4 semaines (phase IIIa de l'étude), suivie d'une extension en ouvert de 72 semaines de traitement maximum (phase IIIb de l'étude).

Au total, 171 patients (âgés de 18 à 65 ans) ont été inclus dans la phase IIIa de l'étude pivot (phase multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de 4 semaines). L'âge moyen, tous groupes de traitement confondus, était de 36 ans, et 51 % des patients étaient des hommes. La population de l'étude était presque exclusivement d'origine caucasienne. Les patients présentaient une hyperhidrose axillaire sévère (score HDSS de 3 ou 4), avec une production d'au moins 50 mg de sueur au niveau de chaque aisselle, mesurée par gravimétrie pendant 5 minutes à

température ambiante et à un taux d'humidité correspondant à des conditions climatiques normales pour la zone géographique.

Le critère d'évaluation principal se définissait comme la variation absolue de la production de sueur avec la crème de bromure de glycopyrronium à 1 % par rapport au placebo entre l'inclusion et le jour 29, mesurée par gravimétrie. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : comparaison entre la crème de bromure de glycopyrronium à 1 % et le placebo en termes de variation absolue du score au questionnaire HidroQoL (indice de qualité de vie liée à l'hyperhidrose) entre l'inclusion et le jour 29, et le pourcentage de répondeurs d'après le score HDSS au jour 29 (amélioration ≥ 2 points).

Après 4 semaines de traitement dans la phase IIIa contrôlée contre placebo, le groupe traité par Axhidroks présentait une réduction de la transpiration par rapport à l'inclusion environ 2 fois supérieure à celle observée dans le groupe placebo. La réduction absolue de la production de sueur entre l'inclusion et le jour 29 était statistiquement supérieure dans le groupe Axhidroks par rapport au groupe placebo (tableau 2).

L'analyse des principaux critères d'évaluation secondaire a mis en évidence une amélioration supérieure ou égale à 2 points du score HDSS deux fois supérieure dans le groupe Axhidroks par rapport au groupe placebo ($p = 0,0542$). D'après l'analyse des variations absolues du score HidroQoL, l'amélioration médiane était significativement supérieure dans le groupe Axhidroks par rapport au groupe placebo ($p < 0,0001$).

Tableau 2. Données de la phase IIIa de l'étude

	Placebo (n = 84)	**Bromure de glycopyrronium à 1 % (n = 87)**	**Valeurs *p* de la comparaison entre bromure de glycopyrronium à 1 % et placebo**
Critère d'évaluation principal			
Variation absolue de la production de sueur entre l'inclusion et le jour 29			
Valeur à l'inclusion [mg] (moyenne ± ET)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Variation au jour 29 [mg] (moyenne ± ET)	-83,49 (168,21)[a]	-197,08 (252,41)[b]	0,0038
Variation relative au jour 29 [%] Médiane (IC à 95 %)	-34,32 (-49,71 à -2,67)[a]	-64,63 (-73,13 à -51,75)[b]	< 0,0001
Réduction de la transpiration ≥ 50 % par rapport à l'inclusion (nombre de patients, [%])	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114
Principaux critères d'évaluation secondaires			
Répondeurs HDSS (amélioration ≥ 2 points entre l'inclusion et le jour 29)			
Taux de répondeurs, N (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542
Variation du score HidroQoL entre l'inclusion et le jour 29			
Variation médiane (intervalle) du score total au jour 29	-1,0 (-35-4)[c]	-6,0 (-36-6)[b]	< 0,0001

HDSS : échelle de sévérité de l'hyperhidrose ; HidroQoL : indice de qualité de vie liée à l'hyperhidrose ; IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients, [a] N = 78, [b] N = 77, [c] N = 79, [d] N = 84.

Dans la phase IIIb (extension à long terme en ouvert), une réduction significative de la production de sueur par rapport à l'inclusion a été observée après 4 et 12 semaines de traitement avec Axhidroks (N = 357 nouveaux patients ; $p < 0,0001$ pour les semaines 4 et 12 ; voir tableau 3).

Tableau 3. Données de la phase IIIb

Critère d'évaluation principal (nouveaux patients uniquement)		*vs* inclusion
Variation absolue de la production totale de sueur mesurée par gravimétrie entre l'inclusion (jour 1b) et la semaine 12		
Valeur à l'inclusion [mg] (moyenne ± ET) (n = 357)	280,31 (238,24)	
Valeur à la semaine 12 [mg] (moyenne ± ET) (n = 316)	123,64 (149,06)	< 0,0001
Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité (réduction de la transpiration) :		
Réduction de la transpiration ≥ 50 % à la semaine 4 par rapport à l'inclusion (nombre de patients, [%])	198 (55,5)	
Réduction de la transpiration ≥ 50 % à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (nombre de patients, [%])	193 (54,1)	
Principaux critères d'évaluation secondaires (N = 518)		
Répondeurs HDSS (amélioration ≥ 2 points entre l'inclusion et la semaine 12) - > 25 % de répondeurs		
Répondeurs, N (%)	145 (30,8)	0,0019
Répondeurs HDSS (amélioration ≥ 2 points entre l'inclusion et la semaine 28) - > 25 % de répondeurs		
Répondeurs, N (%)	152 (29,3)	0,0112
Variation absolue du score HidroQoL entre l'inclusion et la semaine 12		
Variation médiane du score total à la semaine 12 (IC)	-11,0 (-13,0 à -10,0)[a]	< 0,0001

HDSS : échelle de sévérité de l'hyperhidrose ; HidroQoL : indice de qualité de vie liée à l'hyperhidrose ; IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients, [a] N = 468

Le pourcentage de répondeurs (amélioration ≥ 2 points du score HDSS) n'a pas atteint le seuil de signification statistique (p = 0,0623) après 4 semaines de traitement par Axhidroks dans la phase d'extension à long terme en ouvert de l'étude de phase III (N = 357 patients). En revanche, le seuil de signification statistique a été atteint après 52 semaines (p = 0,0072) et 72 semaines (p < 0,0002) de traitement par Axhidroks. Les variations absolues du score HidroQoL total par rapport à l'inclusion étaient statistiquement significatives aux semaines 4, 8, 28, 52 et 72 (p < 0,0001 dans chaque cas) de traitement par Axhidroks.

D'après les questionnaires de résultats rapportés par les patients (p. ex., HDSS et HidroQoL), cette amélioration s'est poursuivie dans le temps malgré une réduction de la fréquence d'application après la semaine 4. Les symptômes d'hyperhidrose ont continué de s'atténuer durant le traitement au long cours (jusqu'à 72 semaines).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'Axhidroks ont également été évaluées chez 42 patients adolescents âgés de 12 à 17 ans (âge médian de 15 ans) atteints d'hyperhidrose axillaire primaire sévère dans le cadre d'une étude ouverte de phase II à bras unique. Les patients ont reçu la crème de bromure de glycopyrronium à 1 % une fois par jour pendant 4 semaines, suivie d'un schéma posologique flexible pendant les 4 semaines suivantes (au moins deux fois par semaine), sur les deux aisselles.

La production totale de sueur mesurée par gravimétrie en 5 min était de 296,44 ± 373,95 mg à l'inclusion et de 71,14 ± 90,23 mg au jour 29.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Axhidroks exerce un effet local mais entraîne tout de même une exposition systémique. La pharmacocinétique d'Axhidroks a été évaluée à 3 concentrations différentes de bromure de glycopyrronium (0,5 %, 1 % et 2 %) dans le cadre d'une étude pharmacocinétique menée chez 30 patients adultes présentant une hyperhidrose axillaire primaire (étude de phase Ib). De plus, à l'aide d'un programme pharmacocinétique réduit, les concentrations plasmatiques de glycopyrronium ont

été déterminées chez 25 patients adolescents traités avec le bromure de glycopyrronium à 1 % (étude de phase II). Avec un traitement continu une fois par jour chez l'adulte, l'état d'équilibre du glycopyrronium était atteint entre le jour 7 et le jour 14. Au jour 14, la pharmacocinétique à la concentration de 1 % montrait un T_{max} moyen d'environ 4 heures, une ASC_{0-8h} moyenne (ET) de 128,61 (94,63) h*pg/mL, et une concentration maximale de 24,39 (15,23) pg/mL. L'exposition totale et l'exposition maximale au glycopyrronium ont généralement augmenté avec la dose, avec des valeurs comprises entre 4,3 mg et 17,3 mg de glycopyrronium (pour les concentrations à 0,5 %, 1 % et 2 %) ; les valeurs ont présenté une grande variabilité en raison de la nature du médicament (médicament topique à action locale).
Les concentrations plasmatiques de glycopyrronium analysées chez 25 patients adolescents ont été comparables à celles observées chez l'adulte.

Distribution

Le volume de distribution a été évalué dans le cadre de 2 études chez des adultes et des enfants après administration IV, et correspond au volume d'eau total de l'organisme. Il était de 0,64 L/kg chez les adultes, et de 1,4 L/kg chez les enfants.

Biotransformation

Aucune étude clinique n'a évalué la biotransformation du glycopyrronium chez l'homme. De ce fait, les métabolites et la voie métabolique demeurent inconnus.

Elimination

Après une application topique unique d'Axhidroks, des concentrations plasmatiques quantifiables de glycopyrronium étaient détectables pendant 24 heures minimum.

Après administration intraveineuse de glycopyrronium radiomarqué chez des adultes, le glycopyrronium était principalement excrété par voie rénale (85 %) et, dans une moindre mesure (< 5 %), par la bile. Le glycopyrronium était majoritairement retrouvé sous forme inchangée. Chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale, la clairance du glycopyrronium était considérablement retardée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles effectuées chez l'animal de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme avec Axhidroks.

L'exposition systémique chez les patients de l'étude clinique de phase Ib était 4 ou 7 fois inférieure (d'après la C_{max} et l'ASC, respectivement) aux données relevées chez les cochons nains après application quotidienne de la crème de bromure de glycopyrronium à 2 % pendant 7 jours. Aucun événement indésirable n'a été observé chez les cochons nains avec la crème de bromure de glycopyrronium à 2 %.

Le glycopyrronium a donné des résultats négatifs dans une série d'études de toxicologie génétique, mais n'était pas carcinogène chez le rat après application topique quotidienne sur une durée pouvant aller jusqu'à 24 mois.

En clinique, l'exposition systémique au glycopyrronium est faible après application topique, avec une ASC_{0-8h} moyenne (ET) de 128,61 (94,63) h*pg/mL et une concentration maximale de 24,39 (15,23) pg/mL). En conséquence, aucun risque de toxicité systémique et aucun risque pour la reproduction et le développement ne sont attendus.

Chez les rats mâles, le glycopyrronium en administration sous-cutanée n'a pas eu d'effet sur la fertilité. Chez les femelles en revanche, une réduction du taux de conception et du taux de survie de la progéniture a été observée durant la phase de sevrage. Au vu de la faible exposition systémique après application topique d'Axhidroks, ces observations ne sont pas jugées pertinentes pour l'utilisation cutanée chez l'homme. Le passage transplacentaire est limité voire nul chez les souris, les lapines et les chiennes gravides et chez les femmes enceintes. Le glycopyrronium et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez les rates allaitantes, et les concentrations sont généralement plus élevées dans le lait que dans le plasma (jusqu'à 11,3 fois supérieures). En clinique en revanche, l'exposition systémique au glycopyrronium après application dermique est faible. Les concentrations dans le lait, bien que supérieures, devraient donc rester faibles et ne pas présenter de risque pharmacologique ni toxicologique.

Les études *in vitro* menées avec Axhidroks n'ont pas mis en évidence de risque d'irritation oculaire. Un très faible risque de sensibilisation a été identifié chez la souris. De ce fait, ce risque ne peut être totalement exclu chez l'homme et un effet de sensibilisation pourrait être observé dans de très rares cas.
Aucun risque de phototoxicité n'est attendu avec l'application d'Axhidroks.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool benzylique (E1519)
Propylène glycol (E1520)
Alcool cétostéarylique
Acide citrique (E330)
Monostéarate de glycérol 40-55
Monostéarate de macrogol 20 glycérol
Citrate de sodium (E331)
Octyldodécanol
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Ce médicament doit être utilisé dans les 12 mois suivant la première activation de la pompe.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Récipient multidose composé du récipient à proprement parler (poche stratifiée en LDPE, PET et aluminium dans un flacon rigide blanc en polypropylène), de la pompe et de son capuchon (tous deux en polypropylène).

Présentation : Un récipient contient 50 g de crème, correspondant à 124 activations de la pompe, soit 31 applications sur chaque aisselle.

Afin de ne pas dépasser le nombre d'applications par récipient, l'utilisateur est invité à noter le nombre de traitements dans le tableau figurant sur l'emballage extérieur.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique : BE661433
Luxembourg : 2023060128
● 0945399: 1 récipient multidose de 50 g de crème

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04.05.2023
Date de dernier renouvellement : 10.03.2027

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2026
Date d'approbation AFMPS : 07/2026