

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axhidroks 8 mg/g crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Glycopyrronium

1 g crème bevat glycopyrroniumbromide, overeenkomend met 8 mg glycopyrronium. Eén activering van de pomp geeft 270 mg crème af, die glycopyrroniumbromide bevat, overeenkomend met 2,2 mg glycopyrronium.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 21,6 mg cetostearylalcohol, 2,7 mg benzylalcohol en 8,1 mg propyleenglycol per pompactivering.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème

Witte, glanzende crème

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Axhidroks is geïndiceerd voor de topische behandeling van ernstige primaire axillaire hyperhidrose bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cutaan gebruik

Axhidroks is uitsluitend bestemd voor topisch gebruik in de oksel en niet voor gebruik in andere lichaamsgebieden.

Dosering

De aanbevolen dosering van Axhidroks is twee pompactiveringen per oksel (overeenkomend met 540 mg crème of 4,4 mg glycopyrronium per oksel). Na het primen moet de pomp tweemaal volledig ingedrukt worden om de gewenste dosis van 540 mg crème (4,4 mg glycopyrronium) te verkrijgen.

Tijdens de eerste 4 weken van de behandeling wordt Axhidroks eenmaal per dag, bij voorkeur 's avonds, gelijkmatig in elke oksel aangebracht.

Vanaf de 5de week kan de frequentie van aanbrengen van Axhidroks worden verlaagd tot tweemaal per week, afhankelijk van de vermindering van okselzweet.

Continue behandeling van primaire axillaire hyperhidrose met Axhidroks is vereist om het effect te behouden.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Axhidroks bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld.

Axhidroks kan worden gebruikt bij adolescenten van 12 jaar of ouder in dezelfde dosering en volgens hetzelfde schema als bij volwassenen (zie rubriek 4.4).

Een ouder of verzorger moet het correcte gereedmaken van de pomp en het aanbrengen van de crème met de adolescent oefenen.

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van Axhidroks bij oudere patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld.

Nierinsufficiëntie

Axhidroks kan bij de aanbevolen dosis worden gebruikt bij patiënten met licht of matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of een ernstige nierziekte in het eindstadium waarbij dialyse vereist is, mag Axhidroks uitsluitend worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico, omdat bij deze populatie de systemische blootstelling aan glycopyrronium toegenomen kan zijn (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. De klaring van glycopyrronium vindt hoofdzakelijk plaats met uitscheiding via de nieren en daarom wordt geen sterke toename van blootstelling aan de werkzame stof verwacht bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Gereedmaken van de pomp vóór het eerste gebruik

De multidoseringscontainer moet worden geprimed voordat deze voor het eerst wordt gebruikt. Om een volledige eerste dosis te verkrijgen, moet de lucht die zich in de pomp bevindt als volgt worden verwijderd:

- Houd de pomp schuin (zie afbeelding) en druk herhaaldelijk op de pomp totdat de crème uit de opening komt en op een stuk papier terechtkomt.
- Druk de pomp langzaam nog eens 10 maal volledig in en laat de gepompte crème op het papier terechtkomen. Gooi het papier met de verkregen crème uitsluitend in de vuilnisbak.
- De pomp is nu klaar voor gebruik. De pomp hoeft niet opnieuw te worden gereedgemaakt voor een volgend gebruik.



Regelmatig aanbrengen van de crème

Na het primen wordt de crème aangebracht met behulp van de dop, niet met de vingers, zoals hieronder wordt vermeld:

- Houd de pomp in één hand met de opening van de pomp in de richting van de dop die van de pomp is verwijderd (zie afbeelding).
- Druk de pomp tweemaal volledig in om de aanbevolen hoeveelheid crème op de bovenkant van de dop aan te brengen.
- Verdeel de crème met behulp van de dop gelijkmatig in één oksel.
- Herhaal deze procedure voor de tweede oksel.



- Was daarna, voor de veiligheid, de dop en uw handen onmiddellijk en zorgvuldig met water en zeep. Dit is belangrijk om te vermijden dat de crème in contact komt met de neus, de ogen of de mond en ook met andere personen (zie rubriek 4.4).
- Kruis het aantal behandelingen aan in de tabel op de omdoos (zie rubriek 6).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Medische aandoeningen die kunnen verergeren vanwege het anticholinerge effect van Axhidroks (bijv. glaucoom, paralytische ileus, instabiele cardiovasculaire status bij acute hemorragie, ernstige colitis ulcerosa, toxisch megacolon als complicatie van colitis ulcerosa, myasthenia gravis, syndroom van Sjögren).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Axhidroks moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige prostaathyperplasie, blaashalsobstructie, of een geschiedenis of aanwezigheid van urineretentie.

Bij deze patiënten moeten artsen en patiënten alert zijn voor tekenen en symptomen van urineretentie (bijv. moeite met plassen, uitgezette blaas) en patiënten moeten worden geïnstrueerd om het gebruik van Axhidroks onmiddellijk te staken en een arts te raadplegen als een van deze tekenen of symptomen ontstaat.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 30 ml/min/1,73 m²), waaronder patiënten met een nierziekte in het eindstadium waarbij dialyse vereist is, mag Axhidroks uitsluitend worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. Deze patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord voor mogelijke bijwerkingen.

Omdat een versnelde hartslag een bekend effect is van anticholinergica, moet Axhidroks met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een kransslagaderaandoening, congestief hartfalen, hartaritmieën en hypertensie.

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met disfunctie van de bloed-hersenbarrière (bijv. traumatische hersenletsels in het laatste jaar, chemotherapie, bestralingstherapie van het hoofd, chirurgische ingreep aan de schedel en de hersenen, personen die verslaafd zijn aan intraveneuze drugs). Bij deze patiënten mag Axhidroks uitsluitend worden gebruikt als andere behandelingsopties onvoldoende effectief zijn.

Axhidroks mag onder de oksels uitsluitend worden aangebracht met de dop van de multidoseringscontainer en niet met de vingers. Axhidroks mag zeker niet in de ogen terechtkomen (zie rubriek 4.2), omdat glycopyrronium tijdelijke dilatatie van de pupillen en wazig zien kan veroorzaken. In geval van contact met de mond of de neus, kan een vermindering van de productie van speeksel of van neusafscheiding niet worden uitgesloten. Als de ogen, de neus of de mond in contact komen met de crème, moeten deze gebieden onmiddellijk met veel water worden gespoeld om het risico op plaatselijke bijwerkingen te beperken.

Om bijwerkingen te kunnen uitsluiten, moet huid-op-huidcontact van het behandelde huidgebied met andere gebieden, waaronder de huid van anderen, worden vermeden, d.w.z. door het behandelde gebied te bedekken met kleding (bijv. tijdens geslachtsgemeenschap).

Als de huid van de oksels zichtbaar ontstoken is of letsel vertoont, kan dit leiden tot een verhoogd risico op plaatselijke bijwerkingen met Axhidroks. Daarom mag Axhidroks uitsluitend worden gebruikt na klinisch herstel of remissie van symptomen van de huid.

Aangezien het gebruik van Axhidroks een droge mond kan veroorzaken (zie rubriek 4.8), kan een verhoogd risico op cariës vanwege de verminderde speekselvloed niet worden uitgesloten. Een zorgvuldige tandhygiëne en regelmatige gezondheidscontroles van de tanden worden daarom aanbevolen.

Benzylalcohol kan allergische reacties en lichte plaatselijke irritaties veroorzaken. Cetostearylalcohol kan plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Gelijktijdige toediening van Axhidroks met andere geneesmiddelen met anticholinerge werking is niet onderzocht.

Het kan niet worden uitgesloten dat het gelijktijdige gebruik van deze producten kan leiden tot een versterking van anticholinerge effecten. Dit is bijvoorbeeld van toepassing voor het gebruik van topiramaat, sederende antihistaminica, tricyclische antidepressiva, monoamineoxidaseremmers, neuroleptica, antipsychotica, anticholinergica gebruikt bij COPD en astma, en opioïden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van glycopyrroniumbromide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Op basis van de geringe systemische blootstelling na aanbrengen van Axhidroks op de huid, worden deze bevindingen niet geacht relevant te zijn voor gebruik op de huid bij mensen bij de goedgekeurde dosering. Het gebruik van Axhidroks tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

Borstvoeding

Onderzoek bij zogende ratten heeft aangetoond dat glycopyrronium en zijn metabolieten in de melk terecht komen en dat het in de melk verrijkt wordt na intraveneuze en orale toepassing (zie rubriek 5.3 voor meer informatie).

Contact van het zogende kind met de crème of met de met Axhidroks behandelde huid moet worden vermeden. Daarom moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Axhidroks moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van glycopyrronium op de vruchtbaarheid bij mensen. Uit dieronderzoek is bij vrouwen een verminderde vruchtbaarheid gebleken bij blootstellingen die geacht worden hoger te zijn dan de maximale blootstelling bij mensen, wat duidt op geringe klinische relevantie (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Axhidroks heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wazig zien, vermoeidheid en duizeligheid kunnen voorkomen na toediening van Axhidroks (zie rubriek 4.8). Vooral wazig zien kan voorkomen als Axhidroks in de ogen terechtkomt (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij volwassenen ($\geq 1\%$) waren toedieningsplaatsstoornissen (15,3%), droge mond (12,3%), droog oog (3,3%), hoofdpijn (1,3%), droge huid (1,3%), nasale droogheid (1,5%), constipatie (1,3%) en wazig zien (1,1%). Hoewel droge mond bleek te verminderen na langer gebruik, waren het type en de frequentie voor alle andere bijwerkingen vergelijkbaar wanneer Axhidroks gedurende 4 weken werd gebruikt evenals gedurende 28, 52 of 72 weken. Bij adolescenten werden gedurende 8 weken in een klinisch fase II-onderzoek slechts twee bijwerkingen

gemeld: droog oog (2,4%) en geconjugeerde bilirubine verhoogd (2,4%). Er was geen bewijs dat bijwerkingen in ernst bleken te verergeren bij een langere behandelingsduur.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen bij patiënten die Axhidroks gedurende maximaal 72 weken gebruikten, worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse van MedDRA (tabel 1). De tabel bevat ook gegevens van een 14 dagen durend onderzoek met 0,5%, 1% en 2% glycopyrroniumbromide-crème (GPB-crème) en gegevens van een fase 2-onderzoek bij adolescenten.

Binnen de afzonderlijke systeem/orgaanklassen worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie. Binnen de afzonderlijke frequentiegroepen worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond	Constipatie	Lip droog, abdominale distensie, harde stoelgang, aptyalisme, dyspepsie, misselijkheid	
Oogaandoeningen		Droog oog, wazig zien	Oogpruritus, oculaire hyperemie, pupillen ongelijk, gezichtsvermogen afgenomen, oogirritatie, mydriase	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Nasale droogheid	Orofaryngeale pijn, keelbeklemming, droge keel, nasale congestie	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid, somnolentie, slaap van slechte kwaliteit, verstoring van aandacht, ongemak van het hoofd	
Psychische stoornissen			Slaapstoornis, angst, rusteloosheid	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Droge huid	Hyperhidrose, pruritus, gegeneraliseerde pruritus, huiduitslag, huidgeur afwijkend, erytheem, parapsoriasis, huidirritatie, droge handen, atopische dermatitis, eczeem, plaque op huid, acne, urticaria	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Dermatitis, eczeem, huiduitslag, papels, erytheem, irritatie, pijn of pruritus op de toedieningsplaats	Acne, zwelling, droogheid, blaasjes, verharding, litteken of wond op de toedieningsplaats, slijmvliesdroogheid, vermoeidheid	
Infecties en parasitaire aandoeningen			Folliculitis op de toedieningsplaats, pustels	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Soms ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie	
Hartaandoeningen			Tachycardie	
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheid, angio-oedeem
Nier- en urinewegaandoeningen			Mictiestoornis	
Onderzoeken			Elektrocardiogram QT-verlenging, leverenzymen verhoogd, geconjugeerde bilirubine verhoogd en gemiddeld celvolume verhoogd, gemiddelde celhemoglobineconcentratie verlaagd	

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij adolescenten zijn naar verwachting vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij topische toediening aan uitsluitend de oksels wordt overdosering met Axhidroks onwaarschijnlijk geacht.

Als Axhidroks verkeerd wordt gebruikt door het op andere delen (handpalmen, voeten, gezicht) of grote gebieden van het lichaam met toegenomen zweten aan te brengen, kan een verhoogd risico op bijwerkingen of een overdosering niet worden uitgesloten. Tekenen van overdosering die met name met systemische orale toediening van glycopyrronium zijn waargenomen, omvatten roodheid van de huid met een hittegevoel, oververhitting van het lichaam, levensbedreigende hitteberoerte, droogheid van de huid en slijmvliezen, mydriase met verlies van accommodatie, veranderingen in de geestestoestand en koorts, sinustachycardie, een afname van darmgeluiden, functionele ileus, urineretentie, hypertensie, tremor en myoclonische spiertrekkingen.

In geval van ernstige of levensbedreigende symptomen moet de toediening van een quaternair ammoniumanticholinesterase, zoals neostigmine, worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere dermatologische preparaten, antihidrotica, ATC-code: D11AA01

Werkingsmechanisme

Glycopyrronium is een competitieve antagonist van de muscarinerge acetylcholinereceptoren.

Farmacodynamische effecten

Glycopyrronium heeft een remmende werking op acetylcholinegestuurde effecten op cellen van gladde spieren en van de hartspier en op verschillende klieren, waaronder de zweetklieren. In de zweetklieren resulteert dit in een vermindering van zweeten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen patiënten

Bij patiënten met primaire axillaire hyperhidrose werden de veiligheid en werkzaamheid van Axhidroks geëvalueerd in een fase 3-onderzoek dat bestond uit een 4 weken durende, dubbelblinde en placebogecontroleerde behandelingsperiode (fase 3a-deel) en daarna een open-label vervolg van de behandeling tot 72 weken (fase 3b-deel).

In totaal werden 171 patiënten (18-65 jaar) opgenomen in het 4 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3a-deel van het hoofdonderzoek in meerdere centra. Voor alle behandelingsgroepen was de gemiddelde leeftijd 36 jaar; 51% was man. Vrijwel allen hadden een witte etnische afkomst. De ernst van de ziekte was ernstige primaire axillaire hyperhidrose (HDSS-score van 3 of 4) met ten minste 50 mg zweetproductie in elke oksel, gedurende een periode van 5 minuten gravimetrisch gemeten bij kamertemperatuur en bij een vochtigheid die overeenstemde met het normale klimaat in dat gebied.

Het primaire eindpunt werd gedefinieerd als de absolute verandering in zweetproductie met de crème van GPB 1% vs. placebo vanaf de uitgangssituatie tot dag 29, zoals beoordeeld met gravimetrische analyse. De belangrijkste secundaire eindpunten waren de vergelijking tussen de crème met GPB 1% en placebo met betrekking tot de absolute verandering in de score voor *Hyperhidrosis Quality of Life Index* (HidroQoL-score) vanaf de uitgangssituatie tot dag 29 en het percentage responders op basis van de HDSS-score op dag 29 (verbetering met ≥ 2 punten).

Na een behandeling van 4 weken in het placebogecontroleerde fase 3a-deel vertoonde de met Axhidroks behandelde groep een grotere, ongeveer 2-voudige, vermindering van zweet ten opzichte van de uitgangssituatie, vergeleken met de placebogroep. De absolute vermindering in zweetproductie vanaf de uitgangssituatie tot dag 29 was statistisch significant hoger in de groep met Axhidroks, vergeleken met de placebogroep (tabel 2).

De analyse waarmee de belangrijkste secundaire eindpunten werden beoordeeld, vertoonde voor de HDSS-score een verbetering met 2 of meer punten op de behandeling met Axhidroks dan op de behandeling met placebo ($p = 0,0542$). In de analyse van absolute veranderingen in de HidroQoL-score was de mediane verbetering significant groter in de groep behandeld met Axhidroks dan in de groep behandeld met placebo ($p < 0,0001$).

Tabel 2. Gegevens van het fase 3a-deel

	Placebo (n = 84)	GPB 1% (n = 87)	P-waarden GPB 1% vs. placebo
Primair eindpunt			
Absolute verandering in zweetproductie vanaf de uitgangssituatie tot dag 29			
Uitgangssituatie [mg] (gemiddelde ± SD)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Verandering tot dag 29 [mg] (gemiddelde ± SD)	-83,49 (168,21) ^a	-197,08 (252,41) ^b	0,0038
Relatieve verandering tot dag 29 [%] Mediaan (95%-BI)	-34,32 (-49,71; -2,67) ^a	-64,63 (-73,13; -51,75) ^b	< 0,0001
Vermindering van zweet met ≥ 50% vs. uitgangssituatie (aantal patiënten (%))	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114
Belangrijkste secundaire eindpunten			
HDSS-responders (verbetering met ≥ 2 punten vanaf de uitgangssituatie tot dag 29)			
Percentage responders, N (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542
Verandering in HidroQoL vanaf de uitgangssituatie tot dag 29			
Totale score, mediane (bereik) verandering tot dag 29	-1,0 (-35 - 4) ^c	-6,0 (-36 - 6) ^d	< 0,0001

HDSS = *Hyperhidrosis Disease Severity Scale*, HidroQoL = *Hyperhidrosis Quality of Life Index*,
BI = betrouwbaarheidsinterval, N = aantal patiënten, ^aN=78, ^bN=77, ^cN=79, ^dN=84.

In het open-label langetermijnfase 3b-deel was de zweetproductie 4 en 12 weken na behandeling met Axhidroks significant verminderd vergeleken met de uitgangssituatie (N= 357 nieuw geworven patiënten; p < 0,0001 voor zowel week 4 als week 12) (tabel 3).

Tabel 3. Gegevens van het fase 3b-deel

Primair eindpunt (uitsluitend nieuw geworven patiënten)		vs. uitgangssituatie
Absolute verandering in totale zweetproductie, beoordeeld met GM vanaf de uitgangssituatie (dag 1b) tot week 12.		
Uitgangssituatie [mg] (gemiddelde ± SD) (n = 357)	280,31 (238,24)	
Week 12 [mg] (gemiddelde ± SD) (n = 316)	123,64 (149,06)	< 0,0001
Secundaire werkzaamheidseindpunten (vermindering van zweet):		
Vermindering van zweet met ≥ 50% in week 4 vs. uitgangssituatie (aantal patiënten (%))	198 (55,5)	
Vermindering van zweet met ≥ 50% in week 12 vs. uitgangssituatie (aantal patiënten (%))	193 (54,1)	
Belangrijkste secundaire eindpunten (N = 518)		
HDSS-responders (verbetering met ≥ 2 punten vanaf de uitgangssituatie tot week 12) - > 25% responders		
Responders, N (%)	145 (30,8)	0,0019
HDSS-responders (verbetering met ≥ 2 punten vanaf de uitgangssituatie tot week 28) - > 25% responders		
Responders, N (%)	152 (29,3)	0,0112
Absolute verandering in de score voor kwaliteit van leven m.b.t. hyperhidrose (HidroQoL) vanaf de uitgangssituatie tot week 12		
Mediane verandering van totale score tot week 12 (BI)	-11,0 (-13,0; -10,0) ^a	< 0,0001

HDSS = *Hyperhidrosis Disease Severity Scale*, HidroQoL = *Hyperhidrosis Quality of Life Index*,
BI = betrouwbaarheidsinterval, N = aantal patiënten, ^aN = 468

Na een behandeling van 4 weken met Axhidroks in het open-label langetermijndeel van het fase 3-onderzoek (N = 357 patiënten) met Axhidroks bereikte het percentage responders (verbetering met

≥ 2 punten voor HDSS) geen statistische significantie ($p = 0,0623$). Statistische significantie werd echter wel bereikt na een behandeling van 52 weken ($p = 0,0072$) en 72 weken ($p < 0,0002$) met Axhidroks. Absolute veranderingen in de totale HidroQoL-score vanaf de uitgangssituatie waren statistisch significant in week 4, 8, 28, 52 en 72 ($p < 0,0001$ voor alle) na behandeling met Axhidroks.

Door patiënten gemelde uitkomsten, zoals HDSS en HidroQoL, toonden in de loop van de tijd, ondanks verlaging van de frequentie van aanbrengen na week 4, een verdere verbetering. De symptomen van hyperhidrose verbeterden verder bij langdurig gebruik met een behandeling tot 72 weken.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Axhidroks is geëvalueerd bij 42 adolescente patiënten van 12 tot en met 17 jaar (mediane leeftijd 15 jaar) met ernstige primaire axillaire hyperhidrose die waren ingeschreven in een open-label fase 2-onderzoek met één onderzoeksgroep. De patiënten kregen 1% GPB-crème eenmaal per dag gedurende 4 weken, gevolgd door een flexibel doseringsschema gedurende de volgende 4 weken (ten minste tweemaal per week), in beide oksels.

De totale zweetproductie, zoals beoordeeld met gravimetrische analyse in 5 min, was $296,44 \pm 373,95$ mg bij start en $71,14 \pm 90,23$ mg op dag 29.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Axhidroks heeft een plaatselijk effect, maar desalniettemin doet zich systemische blootstelling voor. De farmacokinetiek van Axhidroks werd onderzocht in een farmacokinetisch onderzoek bij 30 volwassen patiënten met primaire axillaire hyperhidrose, met 3 verschillende dosissterktes: 0,5%, 1% en 2% GPB (fase 1b-onderzoek). Daarnaast werden, met een beperkt farmacokinetisch programma, de GP-plasmaconcentraties bepaald bij 25 adolescente patiënten die werden behandeld met 1% GPB (fase 2-onderzoek). Met continue aanbrenging van Axhidroks eenmaal per dag bij volwassenen werd de evenwichtstoestand van glycopyrronium bereikt tussen dag 7 en dag 14 van de behandeling. De farmacokinetiek op dag 14 na toediening van de sterkte van 1% toonde een gemiddelde T_{max} van ongeveer 4 uur, een gemiddelde (SD) AUC_{0-8uur} van 128,61 (94,63) uur*pg/ml en een maximale concentratie van 24,39 (15,23) pg/ml aan. Doorgaans steeg de totale en maximale blootstelling aan glycopyrronium met een dosis van 4,3 mg tot 17,3 mg glycopyrronium (overeenkomend met de sterkte van respectievelijk 0,5%, 1% en 2%), waarbij de waarden sterk varieerden vanwege de aard van het lokaal aangebrachte geneesmiddel met plaatselijke werking. De plasmaconcentraties van glycopyrronium die bij 25 adolescente patiënten waren geanalyseerd, lagen binnen het bij volwassenen waargenomen bereik.

Distributie

Het distributievolume werd in twee onderzoeken na i.v. toediening bij volwassenen en kinderen onderzocht, en stemde overeen met dat van totaal lichaamswater. Het bedroeg 0,64 l/kg bij volwassenen en 1,4 l/kg bij kinderen.

Biotransformatie

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd voor de beoordeling van de biotransformatie van glycopyrronium bij mensen. Daarom zijn noch de metabolieten noch de metabole route bekend.

Eliminatie

Na een enkele lokale aanbrenging van Axhidroks waren gedurende ten minste 24 uur kwantificeerbare plasmawaarden van glycopyrronium detecteerbaar.

Na intraveneuze toediening van radioactief gelabeld glycopyrronium aan volwassenen werd glycopyrronium hoofdzakelijk uitgescheiden via de nieren (85%) en in mindere mate (< 5%) via de gal. Dit vond voornamelijk in ongewijzigde vorm plaats. De klaring van glycopyrronium bij patiënten met een ernstige nierdisfunctie vindt plaats met aanzienlijke vertraging.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen die Axhidroks gebruikten. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel dieronderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

De systemische blootstelling bij patiënten van het klinische fase 1b-onderzoek was 4 maal of 7 maal lager (op basis van respectievelijk C_{max} en AUC), in vergelijking met blootstellingsgegevens bij minivarkens na dagelijkse aanbrenging van 2% GPB-crème gedurende 7 dagen. Bij de behandeling van minivarkens met 2% GPB-crème werden geen bijwerkingen waargenomen.

Glycopyrronium was negatief in een reeks genetisch-toxicologische onderzoeken en was niet carcinogeen wanneer het dagelijks gedurende maximaal 24 maanden topisch werd aangebracht bij ratten.

Aangezien de systemische blootstelling van glycopyrronium na aanbrengen op de huid bij patiënten gering is met een gemiddelde (SD) voor AUC_{0-8uur} van 128,61 (94,63) uur*pg/ml en een maximale concentratie van 24,39 (15,23) pg/ml, wordt geen risico voor systemische toxiciteit en reproductie en ontwikkeling verwacht.

Bij mannetjesratten vertoonde glycopyrronium na subcutane toediening geen effect op de vruchtbaarheid, terwijl bij vrouwtjesratten een vermindering in het percentage voor zowel conceptie als overleving van de nakomelingen werd waargenomen tijdens de zoogfase. Op basis van de geringe systemische blootstelling na topische aanbrenging van Axhidroks worden deze bevindingen niet relevant geacht voor dermaal gebruik bij mensen. Bij drachtige muizen, konijnen en honden en bij zwangere vrouwen werd geen of een beperkte overdracht via de placenta waargenomen. Glycopyrronium en zijn metabolieten kwamen terecht in de melk van zogende ratten en bereikten doorgaans hogere concentraties in de melk, in vergelijking met de concentraties die werden waargenomen in plasma (tot 11,3 maal hoger). Systemische blootstelling aan glycopyrronium na aanbrenging op de huid bij patiënten is echter gering en bijgevolg zouden verrijkte concentraties in de melk ook nog steeds laag zijn en geen reden tot farmacologische of toxicologische bezorgdheid geven.

In-vitro-onderzoeken die zijn uitgevoerd met Axhidroks duiden niet op potentiële oogirritatie. Op basis van het zeer geringe potentieel van sensibilisatie bij muizen, kan in zeer zeldzame gevallen bij mensen een sensibiliserend effect niet volledig worden uitgesloten. Bij aanbrenging van Axhidroks wordt geen fototoxiciteit verwacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol (E1519)
Propyleenglycol (E1520)
Cetostearylalcohol
Citraenzuur (E330)
Glycerolmonostearaat 40-55
Macrogol 20 glycerolmonostearaat
Natriumcitraat (E331)
Octyldodecanol
Water, gezuiverd

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na de eerste activering mag het geneesmiddel gedurende maximaal 12 maanden worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Multidoseringscontainer die bestaat uit een containergedeelte (laminaatzak van LDPE, PET en aluminium in een behuizing van een witte, harde fles van polypropyleen) en een pompgedeelte met dop (beide van wit polypropyleen).

Verpakkingsgrootte: één container met 50 g crème, overeenkomend met 124 activeringen of 31 behandelingen in beide oksels.

De gebruiker wordt gevraagd het aantal behandelingen in de tabel op de omdoos aan te duiden, zodat het aantal behandelingen per container niet wordt overschreden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België: BE661433
Luxemburg: 2023060128
● 0945399: 1 multidoseringscontainer van 50 g crème

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04.05.2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 01/2026