DR·WOLFF

Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

(*RS*,*SR*)-Glycopyrronium

1 g Creme enthält Glycopyrroniumbromid (Ph. Eur.), entsprechend 8 mg (*RS*,*SR*)-Glycopyrronium.
Ein Hub der Pumpe liefert 270 mg Creme, die Glycopyrroniumbromid (Ph. Eur.) enthält, was 2,2 mg (*RS*,*SR*)-Glycopyrronium entspricht.

Sonstige Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 21,6 mg Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.), 2,7 mg Benzylalkohol und 8,1 mg Propylenglycol pro Hub.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Weiße glänzende Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Axhidrox wird zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren verwendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.
Axhidrox ist nur für die topische Anwendung in der Achselhöhle und nicht zur Anwendung auf anderen Körperstellen bestimmt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Axhidrox beträgt zwei Betätigungen der Pumpe pro Achselhöhle (entsprechend 540 mg Creme oder 4,4 mg Glycopyrronium pro Achselhöhle). Nach der Vorbereitung der Pumpe muss diese zweimal ganz heruntergedrückt 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, und zwar vorzugsweise abends, gleichmäßig in jeder Achselhöhle aufgetragen.
Ab der 5. Woche kann je nach Abnahme des axillären Schwitzens die Anwendungshäufigkeit von Axhidrox auf 2-mal pro Woche reduziert werden.
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 unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Axhidrox kann bei Jugendlichen ab12 Jahren mit der gleichen Dosis und nach dem gleichen Schema wie bei Erwachsenen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ein Elternteil oder eine Betreuungsperson sollte die korrekte Vorbereitung der Pumpe und die Anwendung der Creme mit dem Jugendlichen üben.

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 sollte Axhidrox nur angewendet werden, 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 Pumpe vor der ersten Anwendung
Das Mehrdosenbehältnis muss vor der ersten Anwendung vorbreitet werden.
Um die empfohlene Dosis zu erhalten, muss die in der Pumpe eingeschlossene Luft wie folgt beseitigt werden:
- Die Pumpe wird schräg gehalten (siehe Abbildung) und so oft nach unten gedrückt, bis Creme aus der Öffnung auf ein Blatt Papier kommt.



- Die Pumpe wird weitere 10-mal langsam ganz nach unten durchgedrückt und die herausgepumpte Creme auf das Papier gegeben. Das Papier mit der darauf befindlichen Creme ist nur über den Restmüll zu entsorgen.
- Die Pumpe ist jetzt betriebsbereit. Eine erneute Vorbereitung der Pumpe ist für die nachfolgende Verwendung nicht erforderlich.

Regelmäßige Anwendung der Creme
Nach der Vorbereitung der Pumpe erfolgt das Auftragen der Creme mit der Kappe – nicht mit den Fingern – wie im Folgenden beschrieben:
- Die Pumpe wird so in einer Hand gehalten, dass die Öffnung der Pumpe in Richtung der von der Pumpe abgezogenen Kappe weist (siehe Abbildung).



- Die Pumpe wird zweimal vollständig durchgedrückt, um die empfohlene Creme-Menge auf die Oberseite der Kappe aufzutragen.
- Die Creme wird mit der Kappe gleichmäßig in einer Achselhöhle verteilt.
- Dieser Prozess wird für die zweite Achselhöhle wiederholt.
- Aus Sicherheitsgründen werden Kappe und Hände anschließend sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen. Dies ist wichtig, um einen Kontakt der Creme mit der Nase, den Augen oder dem Mund sowie mit anderen Personen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Anzahl der Behandlungen wird in der Tabelle auf dem Umkarton angekreuzt (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 Megakolon verkomplizierte ulcerative Colitis, Myasthenia gravis, Sjögren-Syndrom.).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Axhidrox sollte bei Patienten mit schwerer Prostatahyperplasie, Blasenhalsobstruktion oder anamnestisch bekanntem oder bestehendem Harnverhalt mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten sollten Ärzte und Patienten auf Anzeichen und Symptome eines Harnverhalts achten (z. B. Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Harnblasenerweiterung) und die Patienten müssen angewiesen werden, 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 m^2), einschließlich Patienten mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium, sollte Axhidrox nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Diese Patienten sollten engmaschig auf mögliche Nebenwirkungen überwacht werden.

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

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 von diesen Patienten nur angewendet werden, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend wirksam sind.

Das Auftragen von Axhidrox unter den Achseln sollte nur mit der Kappe 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, sollten diese Bereiche sofort mit viel Wasser gespült werden, um das Risiko lokaler Nebenwirkungen zu verringern.
Um Nebenwirkungen auszuschließen, sollte ein Haut-zu-Haut-Kontakt des behandelten Hautbereichs mit anderen Körperstellen einschließlich der Haut anderer 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 sollte Axhidrox nur nach klinischer Genesung oder Abklingen der Hautsymptome angewendet werden.

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 Topiramat, sedierenden Antihistaminika, trizyklischen Antidepressiva, Monoaminooxidase-Hemmern, Neuroleptika, Antipsychotika, Anticholinergika zur Behandlung von COPD und Asthma 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 dermaler 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 sollte vermieden werden. 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 einen 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 bei Erwachsenen (≥ 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. In 8 Wochen einer klinischen Phase-2-Studie wurde bei Jugendlichen von lediglich zwei Nebenwirkungen berichtet: trockene Augen (2,4 %) und erhöhte Werte von konjugiertem Bilirubin (2,4 %). 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, sowie Daten aus einer Phase-2-Studie bei Jugendlichen.

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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Kinder und Jugendliche

Es ist zu erwarten, dass die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Ju-

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 to < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1,000 to < 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	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 to < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1,000 to < 1/100)	Nicht bekannt
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	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Follikulitis oder Pusteln an der Applikationsstelle	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie	
Herzerkrankungen			Tachykardie	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit, Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Störungen bei der Entleerung der Harnblase	
Untersuchungen			QT-Zeit-Verlängerung im EKG, Leberenzyme erhöht, Bilirubin konjugiert erhöht und mittleres Erythrozyteneinzelvolumen erhöht, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration erniedrigt	

gendlichen ähnlich sind wie bei Erwachsenen.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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 zu Nebenwirkungen oder eine 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 Zucken.

Bei schweren oder lebensbedrohlichen Symptomen sollte die Gabe einer quartären Ammonium-Anticholinesterase wie Neostigmin in Betracht gezogen werden.

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

Erwachsene Patienten
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).

Siehe Tabelle 2

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).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

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-Agentur 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 erteilte Indikation gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Axhidrox wurde auch bei 42 jugendlichen Patienten im Alter von 12 – 17 Jahren (medianes Alter 15 Jahre) mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose untersucht, die in eine unverblindete, einarmige Phase-2-Studie aufgenommen wurden. Die Patienten erhielten in beide Achselhöhlen eine 1-prozentige GPB-Creme einmal täglich über 4 Wochen, gefolgt von einem flexiblen Dosierungsschema über die nächsten 4 Wochen (mindestens zweimal wöchentlich).

Die gravimetrisch bewertete gesamte Schweißproduktion über 5 Minuten betrug zu Studienbeginn 296,44 ± 373,95 mg und an Tag 29 71,14 ± 90,23 mg.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Axhidrox hat eine lokale Wirkung, aber auch eine systemische Exposition tritt auf. Die Pharmakokinetik von Axhidrox wurde in einer pharmakokinetischen Studie bei 30 erwachsenen Patienten mit primärer axillärer Hyperhidrose mit 3 verschiedenen Dosisstärken, 0,5 %, 1 % und 2 % GPB, untersucht (Phase-1b-Studie). Zusätzlich wurden die Plasmakonzentrationen von Glycopyrronium in einem reduzierten pharmakokinetischen Programm bei 25 jugendlichen Patienten bestimmt, die mit 1 % GPB behandelt wurden (Phase-2-Studie). Bei kontinuierlicher einmal täglicher Applikation von Axhidrox bei Erwachsenen wurde der Steady State von Glycopyrronium zwischen Tag 7 und 14 der Behandlung erreicht. Die Pharmakokinetik an Tag 14 nach Verabreichung der 1%igen Stärke zeigte eine mittlere T_{max} von etwa 4 Stunden, eine mittlere (SD) $AUC_{0-8\,h}$ 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

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 ± SD)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Veränderung bis Tag 29 [mg] (Mittelwert ± 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 ≥ 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, [a]N = 78, [b]N = 77, [c]N = 79, [d]N = 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 ± SD) (n = 357)	280,31 (238,24)	
Woche 12 [mg] (Mittelwert ± SD) (n = 316)	123,64 (149,06)	< 0,0001
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (Schweißreduktion):		
Schweißreduktion von ≥ 50 % im Vergleich zum Ausgangswert (Anzahl der Patienten, (%)) Woche 4	198 (55,5)	
Schweißreduktion von ≥ 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, [a]N = 468

lokal wirkenden Arzneimittels sehr unterschiedlich waren.
Die bei 25 jugendlichen Patienten analysierten Plasmakonzentrationen von Glycopyrronium befanden sich innerhalb des bei Erwachsenen beobachteten Bereichs.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen wurde in zwei Studien nach i. v. Anwendung 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 an Erwachsene 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 dermaler Anwendung bei Patienten mit einem Mittelwert (SD) der $AUC_{0-8\,h}$ 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 dermaler Applikation bei Patienten gering und folglich wären auch die angereicherten Konzentrationen in der Milch immer noch gering, sodass 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 (E 1519)
Propylenglycol (E 1520)
Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.)
Citronensäure (E 330)
Glycerolmonostearat 40 – 55
Macrogol-20-glycerolmonostearat
Natriumcitrat (E 331)
Octyldodecanol (Ph. Eur.)
Gereinigtes Wasser

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 der ersten Betätigung der Pumpe darf das Arzneimittel maximal 12 Monate angewendet werden.

Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme

DR·WOLFF

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mehrdosenbehältnis, das aus einem Behältnisteil (Beutellaminat aus LDPE, PET und Aluminium, umhüllt von einer weißen starren Polypropylenflasche) und einem Pumpenteil und dessen Schutzkappe (beide aus weißem Polypropylen) besteht.

Packungsgröße: ein Behältnis enthält 50 g Creme für 124 Pumphübe oder 31 Behandlungen in beiden Achseln.

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

7004723.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01.06.2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.03.2027

10. STAND DER INFORMATION

10.07.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

023778-70969-100