

1. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Axhidrox, creme**

**0. D.SP.NR.**

32422

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Axhidrox

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g creme indeholder glycopyrroniumbromid svarende til 8 mg glycopyrronium.

Et tryk på pumpen leverer 270 mg creme, som indeholder glycopyrroniumbromid, svarende til 2,2 mg glycopyrronium pr. dosis.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 21,6 mg cetostearylalkohol, 2,7 mg benzylalkohol og 8,1 mg propylenglycol pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Creme

Hvid, blank creme.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Axhidrox er indiceret til topisk behandling af svær primær aksillær hyperhidrose hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Kutan anvendelse.

Axhidrox er til topisk anvendelse udelukkende i underarmsområdet og ikke til brug i andre kropsområder.

Dosering

Den anbefalede dosering af Axhidrox er to pumpetryk pr. armhule (svarer til 540 mg creme eller 4,4 mg glycopyrronium pr. armhule).

Efter priming skal pumpen trykkes helt ned to gange for at få den ønskede dosis på 540 mg creme (4,4 mg glycopyrronium).

Under de første 4 ugers behandling påføres Axhidrox jævnt på hver armhule en gang daglig, helst om aftenen.

Fra og med den 5. uge kan hyppigheden af påføringen af Axhidrox reduceres til to gange om ugen, afhængigt af reduktionen af armsved.

Det er nødvendigt med kontinuerlig behandling af primær aksillær hyperhidrose med Axhidrox for at opretholde effekten.

*Pædiatrisk population*

Axhidrox’ sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

*Ældre*

Axhidrox’ sikkerhed og virkning hos den ældre population over 65 år er ikke klarlagt.

*Nedsat nyrefunktion*

Axhidrox kan bruges ved den anbefalede dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet, der kræver dialyse, bør Axhidrox kun anvendes, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko, da den systemiske eksponering for glycopyrronium kan være øget i denne population (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Glycopyrronium udskilles primært gennem nyrerne, og derfor forventes der ingen større stigning i eksponering for det aktive stof hos patienter med nedsat leverfunktion.

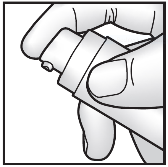
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Administration

*Klargøring af pumpen inden første brug*

Flerdosisbeholderen skal primes, inden den bruges første gang.

For at opnå den fulde initialdosis skal luften i pumpen fjernes på følgende måde:

* Hold pumpen i en vinkel (se illustration), og tryk pumpen ned gentagne gange, indtil der kommer creme ud af åbningen og over

på et stykke papir.

* Tryk langsomt pumpen helt ned endnu 10 gange, og lad den udpumpede creme falde på papiret. Papiret med den dispenserede

creme må kun bortskaffes i affaldsspanden.

* Pumpen er nu klar til brug. Det er ikke nødvendigt med gentagen klargøring af pumpen til efterfølgende brug.

*Regelmæssig påføring af cremen*

Efter priming påføres cremen med anvendelse af låget som følger:

* Hold pumpen i den ene hånd med pumpens åbning mod pumpens fjernede låg (se illustration).
* Tryk pumpen helt i bund to gange for at påføre den anbefalede mængde creme på lågets top.
* Påfør cremen jævnt med anvendelse af låget i én armhule.
* Gentag processen for den anden armhule.
* Vask bagefter af sikkerhedshensyn straks låget og dine hænder grundigt med sæbe og vand. Dette er vigtigt for at undgå, at cremen kommer i kontakt med næsen, øjnene eller munden såvel som med andre personer (se pkt. 4.4).
* Sæt et flueben ved antallet af behandlinger i tabellen på den udvendige karton (se pkt. 6).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Medicinske tilstande, der kan forværres af Axhidrox’ antikolinerge virkning (f.eks. glaukom, paralytisk ileus, ustabil kardiovaskulær status ved akut blødning, svær colitis ulcerosa, toksisk megacolon med komplikation af colitis ulcerosa, myastenia gravis, Sjögrens syndrom)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Axhidrox skal anvendes med forsigtighed hos patienter med svær prostatahyperplasi, blærehalsobstruktion eller tidligere eller nuværende urinretention.

Hos disse patienter skal læger og patienter være opmærksomme på tegn og symptomer på urinretention (f.eks. vandladningsbesvær, udvidet blære), og patienter skal instrueres i øjeblikkeligt at seponere brugen af Axhidrox og rådføre sig med en læge, hvis nogle af disse tegn eller symptomer opstår.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) under 30 ml/min/1,73 m2), inklusive de patienter med nyresygdom i slutstadiet med behov for dialyse, bør Axhidrox kun anvendes, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko. Disse patienter skal overvåges tæt for potentielle bivirkninger.

Da en øget hjertefrekvens er en kendt virkning af antikolinergika, skal Axhidrox anvendes med forsigtighed hos patienter med koronararteriesygdom, kongestivt hjertesvigt, hjertearytmier og hypertension.

Der er ikke udført studier hos patienter med dysfunktioner i blod-hjerne-barrieren (f.eks. traumatiske hjerneskader inden for det sidste år, kemoterapi, stråleterapi af hovedet, hjerne- eller kranieoperation eller intravenøse stofmisbrugere). Axhidrox bør kun anvendes af disse patienter, hvis andre behandlingsmuligheder ikke har tilstrækkelig virkning.

Påføring af Axhidrox under armhulerne må kun foretages med låget på flerdosisbeholderen, og ikke med fingrene. Axhidrox må især ikke komme i øjnene (se pkt. 4.2), da glycopyrronium kan forårsage midlertidig udvidelse af pupillerne og sløret syn. I tilfælde af kontakt med munden eller næsen, kan en reduktion af spytproduktion eller næsesekretioner ikke udelukkes. Hvis øjnene, næsen eller munden kommer i kontakt med cremen, skal disse områder straks skylles med rigelige mængder vand for at nedsætte risikoen for lokale bivirkninger.

For at udelukke bivirkninger skal kontakt undgås mellem det behandlede hudområde og andre hudområder, inklusive andre personers hud, f.eks. ved at dække det behandlede område med tøj (f.eks. under samleje).

Hvis huden under armhulerne er synligt betændt eller skadet, kan det øge risikoen for lokale bivirkninger med Axhidrox. Axhidrox bør derfor kun anvendes af disse patienter efter klinisk bedring eller remission af hudsymptomerne.

Da brugen af Axhidrox kan give mundtørhed (se pkt. 4.8), kan øget risiko for caries pga. nedsat spytdannelse ikke udelukkes. Omhyggelig tandhygiejne og regelmæssige tandlægebesøg anbefales derfor.

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner og lette lokalirritationer. Cetostearylalkohol kan give lokalt hududslæt (f.eks. kontakteksem).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier. Samtidig administration af Axhidrox og andre antikolinerg-virkende lægemidler er ikke undersøgt.

Det kan ikke udelukkes, at samtidig anvendelse af disse produkter kan resultere i en stigning i antikolinerge virkninger. Dette gælder for eksempel brugen af topiramat, sederende antihistaminer, tricykliske antidepressiva, monoaminooxidase-hæmmere, neuroleptika, antipsykotika og opioider.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data fra anvendelse af glycopyrroniumbromid til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Baseret på den lave systemiske eksponering efter dermal applikation af Axhidrox anses disse fund ikke for relevante for human dermal anvendelse ved den godkendte dosering. Hvis det er indiceret, kan anvendelse afAxhidrox overvejes under graviditeten.

Amning

Studier i diegivende rotter har påvist, at glycopyrronium og dets metabolitter udskilles og beriges i mælken efter intravenøs og oral applikation (for detaljer, se pkt. 5.3).

Undgå at barnet får kontakt med cremen eller huden, der er behandlet med Axhidrox, under amning. Derfor skal det besluttes, om amning skal stoppes eller behandling med Axhidrox skal ophøre med overvejelse af fordelen ved amning for barnet og fordelen ved behandling for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af glycopyrronium på human fertilitet. Dyreforsøg har påvist nedsat fertilitet hos hunner ved eksponeringer, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer lav klinisk relevans (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Axhidrox påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Sløret syn, træthed og svimmelhed kan forekomme efter administration af Axhidrox (se pkt. 4.8). Sløret syn kan især forekomme, hvis Axhidrox kommer i øjnene (se pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den mest almindelige bivirkning (> 1 %) var reaktioner på applikationsstedet (15,3 %), mundtørhed (12,3 %), tørre øjne (3,3 %), hovedpine (1,3 %), tør hud (1,3 %), næsetørhed (1,5 %) og obstipation (1,3 %) og sløret syn (1,1%). Mundtørhed havde faldende tendens ved længerevarende brug, men for alle andre bivirkn inger var typen og hyppigheden tilsvarende ved anvendelse af Axhidrox i 4 uger såvel som i 28, 52 eller 72 uger. Der var ingen evidens for, at bivirkninger havde tendens til at blive værre i sværhedsgrad over en længere behandlingsvarighed.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Bivirkninger hos patienter, der bruger Axhidrox i op til 72 uger er anført efter systemorganklasse i henhold til MedDRA (tabel 1). Tabellen omfatter også data fra et 14 dages studie med hhv. 0,5 %, 1 % og 2 % glycopyrroniumbromid (GPB)-creme.

Bivirkningerne er anført efter hyppighed inden for de enkelte systemorganklasser. Bivirkningerne er inden for hver enkelt hyppighedsgruppe opstillet i faldende orden efter sværhedsgrad. Hyppigheden af bivirkninger defineres på følgende måde: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkninger**

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig (≥ 1/10)** | **Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)** | **Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Mave-tarm-kanalen** | Mundtørhed | Forstoppelse | Tørre læber, abdominal udspiling, hård afføring, aptyalisme, dyspepsi, kvalme |  |
| **Øjne** |  | Tørre øjne, sløret syn | Øjenpruritus, okulær hyperæmi, uens pupiller, nedsat syn, øjenirritation, mydriasis |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Næsetørhed | Orofaryngeale smerter, synkebesvær, tør hals, tilstoppet næse |  |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine | Svimmelhed, somnolens, ringe søvnkvalitet, koncentrationsbesvær, ubehag i hovedet |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Søvnbesvær, angst, rastløshed |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Vertigo |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Tør hud | Hyperhidrose, pruritus, generaliseret pruritus, udslæt, unormal hudlugt, erytem, para-psoriasis, hudirritation, tørre hænder, atopisk dermatitis, eksem, hud-plaque, acne, nældefeber |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Dermatitis, eksem, udslæt, papler, erytem, irritation, smerter eller pruritus på applikationsstedet | Akne, hævelse, tørhed, vesikler, induration, arvæv og sår på applikationsstedet, tørre slimhinder, træthed |  |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  | Follikulitis på applikationsstedet, pustler |  |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Trombocytopeni |  |
| **Hjerte** |  |  | Takykardi |  |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Overfølsomhed, angioødem |
| **Nyre-og urinveje** |  |  | Vandladningsforstyrrelse |  |
| **Undersøgelser** |  |  | Forlængelse af QT-interval på elektrokardiogram, stigning i leverenzymniveau, forhøjet bilirubin i blodet og øget middelcellevolumen, nedsat middelhæmoglobinkoncentration |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering med Axhidrox anses for at være usandsynlig med topisk administration udelukkende i armhulerne.

Hvis Axhidrox bruges forkert på andre kropsdele (håndflader, fødder, ansigt) eller på store områder af kroppen med øget svedproduktion, kan en øget risiko for bivirkninger eller en overdosering ikke udelukkes. Tegn på overdosering, der blev observeret specifikt med systemisk oral administration af glycopyrronium, omfattede hudrødme med en varmefornemmelse, overhedning af kroppen, livstruende hedeslag, hudtørhed og tørhed af slimhinder, mydriasis med tab af akkomodation, ændringer i mentalstatus og feber, sinustakykardi, et fald i tarmlyde, funktionel ileus, urinretention, hypertension, tremor og myokloniske trækninger.

Ved alvorlige eller livstruende symptomer skal det overvejes at administrere en kvaternær ammonium-antikolinesterase, såsom neostigmin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihidrotica, andre dermatologiske midler.

ATC-kode: D 11 AA 01.

Virkningsmekanisme

Glycopyrronium er en kompetitiv muskarin acetylkolinreceptorantagonist.

Farmakodynamisk virkning

Glycopyrronium hæmmer acetylkolin-drevne virkninger på glatte muskel- og hjertemuskelceller og på forskellige kirtler, inklusive svedkirtlerne. I svedkirtlerne resulterer dette i en reduktion af sved.

Klinisk virkning og sikkerhed

Axhidrox’ sikkerhed og virkning hos patienter med primær aksillær hyperhidrose blev evalueret i et fase 3‑studie, der bestod af en 4‑ugers dobbeltblindet og placebokontrolleret behandlingsperiode (fase 3a-del), efterfulgt af en åben forlængelse af behandling op til 72 uger (fase 3b-del).

I alt 171 patienter (18‑65 år) blev inkluderet i den 4‑ugers, multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase 3a af det pivotale studie. Mellem behandlingsgrupperne var gennemsnitsalderen 36 år, 51 % var mænd. Næsten alle var af kaukasisk etnisk oprindelse. Sygdommens sværhedsgrad var svær primær aksillær hyperhidrose (HDSS-score på 3 eller 4) med mindst 50 mg svedproduktion i hver aksil målt gravimetrisk ved stuetemperatur og en fugtighed, der var tilsvarende det normale klima i det pågældende område over en periode på 5 minutter.

Det primære endepunkt blev defineret som den absolutte ændring i svedproduktion med GPB 1 % cremen vs. placebo fra *baseline* til dag 29 vurderet med gravimetrisk testning. Vigtige sekundære endepunkter var sammenligningen mellem GPB 1 % creme og placebo vedrørende absolut ændring i *Hyperhidrosis Quality of Life Index* (HidroQoL)-score fra *baseline* til dag 29 og procentdelen af respondere baseret på HDSS-score på dag 29 (forbedring på ≥ 2 points).

Efter 4 ugers behandling i den placebokontrollerede del af fase 3-studiet viste gruppen behandlet med Axhidrox en større, ca. 2‑gange, svedreduktion fra *baseline* end placebogruppen. Den absolutte reduktion i svedproduktion fra *baseline* til dag 29 var statistisk signifikant højere i gruppen med Axhidrox sammenlignet med placebogruppen (tabel 2).

Analysen, der vurderede de vigtigste sekundære endepunkter viste en forbedring på 2 eller flere points i HDSS-scoren på behandling med Axhidrox end på behandling med placebo (p = 0,0542). I analysen, der vurderede absolutte ændringer i HidroQoL-scoren, var den mediane forbedring signifikant større i gruppen behandlet med Axhidrox end med placebogruppen (p < 0,0001).

**Tabel 2. Data fra fase 3a-delen**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo (n = 84)** | **GPB 1 % (n = 87)** | **GPB 1 % vs. placebo P-værdier** |
| **Primært endepunkt** | | | |
| Absolut ændring i svedproduktion fra *baseline* til dag 29 | | | |
| *Baseline* [mg] (middel ± SD) | 284, 64 (212,47) | 306,97 (249,33) | – |
| Ændring til dag 29 [mg] (middel ± SD) | ‑83,49 (168,21)a | ‑197,08 (252,41)b | 0,0038 |
| Relativ ændring til dag 29 [%] Median (95 % CI) | ‑34,32 (‑49,71; ‑2,67)a | ‑64,63 (‑73,13; ‑51,75)b | < 0,0001 |
| Svedreduktion på ≥ 50 % vs. *baseline* (antal patienter, (%)) | 29 (34,5) | 50 (57,5) | 0,0114 |
| **Vigtige sekundære endepunkter** | | | |
| **HDSS-respondere (≥ 2‑point forbedring fra *baseline* til dag 29)** | | | |
| Responder-rate, N (%) | 10 (11,9) | 20 (23,0) | 0,0542 |
| **Ændring i HidroQoL fra *baseline* til dag 29** | | | |
| Totalt score, median (interval) ændring til 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*, CI = konfidensinterval, N = antal patienter, aN = 78, bN = 77, cN = 79, dN = 84.

I den åbne, langsigtede fase 3-delen var svedproduktion signifikant reduceret sammenlignet med *baseline* 4 og 12 uger efter behandling med Axhidrox (N = 357 nyrekrutterede patienter; p< 0,0001 for både uge 4 og 12) (tabel 3).

**Tabel 3. Data fra fase 3b-delen**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Primært endepunkt (**(kun nyligt rekrutterede patienter)) |  | vs. *baseline* |
| **Absolut ændring i total svedproduktion vurderet med GM fra *baseline* (dag 1b) til uge 12.** | | |
| *Baseline* [mg] (middel ± SD) (n = 357) | 280,31 (238,24) |  |
| Uge 12 [mg] (middel ± SD) (n = 316) | 123,64 (149,06) | < 0,0001 |
| Sekundære effektendepunkter (svedreduktion): |  |  |
| Svedreduktion på ≥ 50 % vs. *baseline* (antal patienter, (%)) uge 4 | 198 (55,5) |  |
| Svedreduktion på ≥ 50 % vs. *baseline* (antal patienter, (%)) uge 12 | 193 (54,1) |  |
| **Vigtige sekundære endepunkter (N = 518)** |  |  |
| **HDSS-respondere (≥ 2‑point forbedring fra *baseline* til uge 12) - > 25 % respondere** | | |
| Respondere, N (%) | 145 (30,8) | 0,0019 |
| **HDSS-respondere (≥ 2‑point forbedring fra *baseline* til uge 28) - > 25 % respondere** | | |
| Respondere, N (%) | 152 (29,3) | 0,0112 |
| **Absolut ændring i livskvalitetindekset HidroQoL for hyperhidrose fra *baseline* til uge 12** | | |
| **Median ændring i totalt score til uge 12 (CI)** | ‑11,0 (‑13,0; ‑10,0)a | < 0,0001 |

HDSS = *Hyperhidrosis Disease Severity Scale*, HidroQoL = *Hyperhidrosis Quality of Life Index*, CI = konfidensinterval, N = antal patienter, aN = 468

Procentdel af respondere (≥ 2 points forbedring i HDSS) nåede ikke statistisk signifikans (p = 0,0623) efter 4 ugers behandling med Axhidrox i den åbne, langsigtede del af fase 3-studiet (N = 357 patienter) med Axhidrox. Statistisk signifikans blev dog nået efter 52 (p = 0,0072) og 72 (p < 0,0002) ugers behandling med Axhidrox. Absolutte ændringer i det totale HidroQoL-score fra *baseline* var statistisk signifikant i uge 4, 8, 28, 52 og 72 (p < 0,0001 for alle) efter behandling med Axhidrox.

Patientrapporterede resultater, såsom HDSS og HidroQoL, blev der vist en yderligere forbedring over tid, til trods for den reducerede hyppighed i applicering efter uge 4. Symptomer på hyperhidrose forbedredes yderligere med langvarig brug med op til 72 ugers behandling.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Axhidrox i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med tilstand i den godkendte indikation i henhold til afgørelsen i den pædiatriske undersøgelsesplan (PIP) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Axhidrox har lokal virkning, men systemisk eksponering kan forekomme. Farmakokinetikken for Axhidrox blev undersøgt i et farmakokinetisk studie hos 30 patienter med primær aksillær hydrose, med 3 forskellige dosisstyrker, 0,5 %, 1 % og 2 % (fase 1b‑studiet). Med kontinuerlig applikation af Axhidrox en gang daglig blev der opnået farmakokinetisk *steady state* for glycopyrronium mellem dag 7 og 14 af behandlingen. Farmakokinetikken på dag 14 efter administration af 1 % styrken viste en middel Tmax på ca. 4 timer, en middel (SD) AUC0‑8t på 128,61 (94,63) t\*pg/ml og en maksimal koncentration på 24,39 (15,23) pg/ml. Total og maksimal eksponering for glycopyrronium steg generelt med dosis fra 4,3 mg til 17,3 mg glycopyrronium (svarende til en styrke på hhv. 0,5 %, 1 % og 2 %), med værdier som var stærkt variable på grund af det lokalt applicerede og lokalt virkende lægemiddel.

Fordeling

Fordelingsvolumenet blev undersøgt i to studier efter i.v.-administration hos voksne og børn, og det svarer til fordelingsvolumenet for total kropsvæske. Det var 0,64 l/kg hos voksne og 1,4 l/kg hos børn.

Biotransformation

Der er ikke udført kliniske studier til vurdering af biotransformationen af glycopyrronium hos mennesker. Hverken metabolitterne eller stofskiftevejen er derfor kendt.

Elimination

Efter en enkelt lokal applikation af Axhidrox kunne kvantificerbare niveauer af glycopyrronium dekteres i plasma i mindst 24 timer.

Efter intravenøs administration af radioaktivt mærket glycopyrronium til voksne, blev glycopyrronium hovedsageligt udskillet via nyrerne (85 %) og i et mindre omfang (< 5 %) via galden. Dette fandt hovedsageligt sted i uændret form. *Clearance* af glycopyrronium hos patienter med svær nyredysfunktion er betydeligt forsinket.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker, der bruger Axhidrox, vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Den systemiske eksponering hos patienter fra det kliniske fase 1b-studie var 4‑gange eller 7‑gange lavere (baseret på hhv. Cmax eller AUC), når den blev sammenlignet med eksponeringsdata hos smågrise efter daglig applikation af 2 % GPB-cremen i 7 dage. Der blev ikke set bivirkninger ved behandling af smågrise med 2 % GPB-creme.

Glycopyrronium var negativ i en lang række genetiske studier af toksikologi og var ikke karcinogent ved daglig topisk applikation på rotter i op til 24 måneder.

Da den systemiske eksponering for glycopyrronium efter dermal application hos patienter er lav med middel (SD) i AUC0-8t på 128,61 (94,63) t\*pg/ml, og en maksimal koncentration på 24,39 (15,23) pg/ml), forventes der ingen risiko for systemisk toksicitet og reproduktion og udvikling.

Efter subkutan administration hos hanrotter viste glycopyrronium ingen virkning på fertilitet, men der blev bemærket en reduktion i både undfangelsesraten og afkommets overlevelsesrate hos hunrotter i fravænningsfasen. Baseret på den lave systemiske eksponering efter topisk applikation af Axhidrox, anses disse fund ikke for at være relevante for human dermal anvendelse. Ingen eller begrænset overførsel til placenta blev observeret hos gravide mus, kaniner, hunde og mennesker. Glycopyrronium og dets metabolitter udskilles i mælk fra diegivende rotter og når generelt højere koncentrationer i mælk ved sammenligning med dem, der blev observeret i plasma (op til 11,3 gange). Systemisk eksponering for glycopyrronium efter dermal applikation hos patienter er dog lav, og derfor vil berigede koncentrationer i mælk også stadig være lave uden nogen farmakologisk eller toksikologisk betænkelighed.

*In vitro*-studier udført med Axhidrox viser ingen potentiale for øjenirritation. Baseret på det meget lave potentiale for sensibilitet hos mus kan en sensibiliserende virkning hos mennesker ikke udelukkes i meget sjældne tilfælde.

Der forventes ingen fototoksicitet fra applikation af Axhidrox.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzylalkohol (E1519)

Propylenglycol (E1520)

Cetostearylalkohol

Citronsyre (E330)

Glycerolmonostearat 40‑55

Macrogol 20 glycerolmonostearat

Natriumcitrat (E331)

Octyldodecanol

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter aktivering: Må højst bruges i 12 måneder efter første aktivering.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Flerdosisbeholder bestående af en beholderdel (poselaminat af LDPE, PET og aluminium indkapslet i en hvid, stiv flaske af polypropylen) og en pumpedel og dens låg (begge af hvid polypropylen).

Brugeren skal sætte et flueben ved antallet af behandlinger i tabellen på den udvendige karton for ikke at overskride antallet af behandlinger pr. beholder.

Pakningsstørrelser

En beholder indeholdende 50 g creme svarende til 124 tryk eller 31 behandlinger i begge armhuler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Sudbrackstrasse 56

33611 Bielefeld

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65865

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. april 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. april 2024