

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Axhidrox  
8 mg/g krém

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Glykopyrónium.

1 g krému obsahuje glykopyrónium-bromid, čo zodpovedá 8 mg glykopyrónia. Jedno stlačenie dávkovacej pumpy poskytne 270 mg krému, ktorý obsahuje glykopyrónium-bromid, čo zodpovedá 2,2 mg glykopyrónia.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 21,6 mg cetylalkoholu a stearylalkoholu, 2,7 mg benzylalkoholu a 8,1 mg propylénglykolu na jedno stlačenie pumpy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Krém.

Biely, lesklý krém.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Axhidrox je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku od 12 rokov na lokálnu liečbu závažnej primárnej axilárnej hyperhidrózy.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dermálne použitie.

Axhidrox je určený len na lokálne použitie v podpazuší, nie v iných oblastiach tela.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Axhidroxu sú dve stlačenia dávkovacej pumpy na jedno podpazušie (čo zodpovedá 540 mg krému alebo 4,4 mg glykopyrónia na podpazušie). Po príprave pumpy na použitie sa musí pumpa stlačiť dvakrát úplne na doraz, aby sa dosiahla požadovaná dávka 540 mg krému (4,4 mg glykopyrónia).

Počas prvých 4 týždňov liečby sa Axhidrox aplikuje rovnomerne na každé podpazušie, jedenkrát denne, najlepšie večer.

Od 5. týždňa sa môže frekvencia aplikácie Axhidroxu znížiť na dvakrát týždenne, v závislosti od zníženia axilárneho potenia.

Na udržanie účinku je potrebná nepretržitá liečba primárnej axilárnej hyperhidrózy Axhidroxom.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Axhidroxu u detí vo veku do 12 rokov neboli stanovené.

Axhidrox sa môže používať u dospievajúcich vo veku od 12 rokov v rovnakej dávke a rovnakom režime ako u dospelých (pozri časť 4.4).

Rodič alebo opatrovatel' má s dospievajúcim nacvičiť správnu prípravu pumpy a aplikáciu krému.

### *Staršie osoby*

Bezpečnosť a účinnosť Axhidroxu v populácii starších osôb vo veku od 65 rokov neboli stanovené.

### *Porucha funkcie obličiek*

Axhidrox sa môže v odporúčanej dávke používať u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu vyžadujúcim dialýzu sa má Axhidrox používať len v prípade, ak očakávaný prínos prevyšuje nad možným rizikom, pretože u pacientov v tejto populácii môže byť zvýšená systémová expozícia glykopyrónia (pozri časť 4.4).

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevykonali žiadne štúdie. Glykopyrónium sa vylučuje prevažne obličkami a preto sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neočakáva žiadne významné zvýšenie expozície liečiva.

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

### Spôsob podávania

#### *Príprava dávkovacej pumpy pred prvým použitím*

Viacdávkový obal sa musí pred prvým použitím pripraviť.

Aby bola prvá dávka úplná, musí sa nasledujúcim spôsobom z dávkovacej pumpy odstrániť vzduch, ktorý sa v nej nachádza:

- Dávkovaciú pumpu držte naklonenú (pozri obrázok) a opakovane ju stláčajte smerom nadol, kým z otvoru nevyjde krém na kúsok papiera.
- Dávkovaciú pumpu pomaly stlačte na doraz ešte 10-krát a vychádzajúci krém zachyťte na papier. Papier s krémom vyhodte do odpadkového koša.
- Teraz je dávkovacia pumpa pripravená na použitie. Pri nasledujúcom použití ju už netreba pripravovať.



#### *Pravidelná aplikácia krému*

Po príprave dávkovacej pumpy sa krém aplikuje pomocou vrchnáka, nie prstov, podľa nasledujúcich inštrukcií:

- Dávkovaciú pumpu držte v jednej ruke tak, že jej otvor smeruje k vrchnáku, ktorý ste z nej zložili (pozri obrázok).
- Pumpu stlačte na doraz 2-krát, čím nastriekate odporúčané množstvo krému na vrchnú časť vrchnáka.
- Pomocou vrchnáka krém rovnomerne rozotrite na jedno podpazušie.
- Tento postup zopakujte aj pri druhom podpazuší.
- Z dôvodu bezpečnosti potom ihneď a dôkladne umyte vrchnák aj ruky mydlom a vodou. Je to dôležité, aby sa predišlo kontaktu krému s nosom, očami alebo ústami, ako aj inými osobami (pozri časť 4.4).
- V tabuľke na škatuli začiarňte počet ošetrení (pozri časť 6).



### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ochorenia, ktoré sa môžu anticholinergným účinkom Axhidroxu zhoršiť (napr. glaukóm, paralytický ileus, nestabilný kardiovaskulárny stav pri akútnom krvácaní, závažná ulcerózna kolitída, toxický megakolon komplikujúci ulceróznu kolitídu, myasténia gravis, Sjögrenov syndróm).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Axhidrox sa má používať opatrne u pacientov s ťažkou hyperpláziou prostaty, obštrukciou zvierača močového mechúra alebo prítomnou retenciou moču alebo retenciou moču v anamnéze.

U týchto pacientov majú lekári a pacienti venovať pozornosť prejavom a príznakom retencie moču (napr. ťažkosti pri močení, distendovaný močový mechúr) a pacientov treba poučiť, aby v prípade rozvoja týchto prejavov alebo príznakov okamžite prestali používať Axhidrox a obrátili sa na lekára.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná glomerulárna filtrácia pod 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), vrátane pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu vyžadujúcim dialýzu, sa má Axhidrox používať, len ak očakávaný prínos prevyšuje nad možným rizikom. U týchto pacientov sa majú dôkladne sledovať možné nežiaduce reakcie.

Keďže zvýšená srdcová frekvencia je známym účinkom anticholinergík, u pacientov s ischemickou chorobou srdca, kongestívnym zlyhávaním srdca, srdcovými arytmiami a hypertenziou sa má Axhidrox používať s opatrnosťou.

Nevykonalí sa žiadne štúdie u pacientov s dysfunkciami hematoencefalickej bariéry (napr. traumatické poranenia mozgu počas posledného roku, chemoterapia, radiačná terapia hlavy, chirurgický zákrok na lebke a mozgu, závislosť od intravenózných narkotík). Axhidrox sa má u týchto pacientov používať len v prípade, ak iné liečebné možnosti nie sú dostatočne účinné.

Aplikácia Axhidroxu v podpaзуší sa má vykonávať len pomocou vrchnáka viacdávkového obalu a nie prstami. Axhidrox sa najmä nesmie dostať do očí (pozri časť 4.2), pretože glykopyrónium môže spôsobiť prechodné rozšírenie zreničiek a rozmazané videnie. V prípade kontaktu s ústami alebo nosom sa nedá vylúčiť znížená tvorba slín alebo nosových sekrétov. Ak sa oči, nos alebo ústa dostanú do kontaktu s krémom, tieto oblasti sa majú okamžite opláchnuť veľkým množstvom vody na zníženie rizika výskytu lokálnych vedľajších účinkov.

Aby sa zamedzilo výskytu vedľajších účinkov je potrebné vyhnúť sa kontaktu kože liečenej oblasti s inými oblasťami, vrátane kože ďalších osôb, t. j. prekrytím liečenej oblasti oblečením (napr. počas pohlavného styku).

Ak je koža v podpaзуší viditeľne zapálená alebo poranená, môže to zvýšiť riziko výskytu lokálnych nežiaducich reakcií Axhidroxu. Preto sa má Axhidrox používať len po klinickom vyličení alebo remisii kožných príznakov.

Keďže používanie Axhidroxu môže spôsobovať sucho v ústach (pozri časť 4.8), nie je možné vylúčiť zvýšené riziko zubného kazu spôsobené zníženým slinením. Odporúča sa preto dôkladná dentálna hygiena a pravidelné zubné prehliadky.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie a mierne lokálne podráždenie. Cetylalkohol a stearylalkohol môže spôsobiť lokálne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).

### 4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Súbežné podávanie Axhidroxu s inými anticholinergne účinkujúcimi liekmi sa neskúmalo.

Nie je možné vylúčiť, že súbežné používanie takýchto liekov môže spôsobiť zvýšenie anticholinergných účinkov. To sa týka napríklad používania topiramátu, sedatívnych antihistaminík, tricyklických antidepresív, inhibítorov monoaminoxidázy, neuroleptík, antipsychotík, anticholinergík používaných pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc a astme a opioidov.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití glykopyrónium-bromidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Na základe nízkej systémovej expozície po dermálnej aplikácii Axhidroxu sa tieto nálezy nepovažujú za významné pre dermálne používanie schválených dávok u ľudí. O použití Axhidroxu počas gravidity sa má uvažovať, iba ak je to nevyhnutné.

##### Dojčenie

Štúdie na laktujúcich potkanoch preukázali po intravenóznom a perorálnom podaní vylučovanie glykopyrónia a jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri časť 5.3). Je potrebné vyhnúť sa kontaktu dojčeneho dieťaťa s krémom alebo kožou liečenou Axhidroxom. Preto sa má po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo liečbu.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku glykopyrónia na ľudskú fertilitu. Štúdie na zvieratách preukázali poruchu samičej fertility pri expozíciách, ktoré sa považujú za vyššie ako maximálna expozícia u ľudí, čo naznačuje nízky klinický význam (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Axhidrox má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Axhidroxu sa môže vyskytnúť rozmazané videnie, únava a závrat (pozri časť 4.8). Ak sa Axhidrox dostane do očí, môže sa vyskytnúť najmä rozmazané videnie (pozri časť 4.4).

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami u dospelých ( $\geq 1\%$ ) boli reakcie v mieste aplikácie (15,3 %), sucho v ústach (12,3 %), suché oko (3,3 %), bolesť hlavy (1,3 %), suchá koža (1,3 %), suchosť nosa (1,5 %), zápcha (1,3 %) a rozmazané videnie (1,1 %). Zatiaľ čo výskyt sucha v ústach mal pri dlhšom používaní tendenciu klesať, typ a frekvencia všetkých ostatných nežiaducich reakcií boli podobné pri používaní Axhidroxu počas 4 týždňov ako aj počas 28, 52 alebo 72 týždňov. U dospievajúcich sa počas 8-týždňovej klinickej štúdie fázy 2 hlásili len dve nežiaduce reakcie: suché oko (2,4 %) a zvýšený konjugovaný bilirubín (2,4 %). Neexistujú žiadne dôkazy o tom, že by sa závažnosť nežiaducich udalostí počas dlhšieho trvania liečby zhoršovala.

##### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie u pacientov používajúcich Axhidrox maximálne 72 týždňov sú uvedené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA (tabuľka 1). Tabuľka tiež zahŕňa údaje zo 14-dňovej štúdie s 0,5 %, 1 % a 2 % glykopyrónium-bromidovým (GPB) krémom a údaje o dospievajúcich zo štúdie fázy 2.

V rámci jednotlivých tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie výskytu. V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej

závažnosti. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Menej časté (<math>\geq 1/1\,000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	sucho v ústach	zápcha	suché pery, abdominálna distenzia, tvrdá stolica, aptyalizmus, dyspepsia, nevoľnosť	
<b>Poruchy oka</b>		suché oko, rozmazané videnie	očný pruritus, očná hyperémia, rozdielna veľkosť zreničiek, porucha zraku, podráždenie očí, mydriáza	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		suchosť nosa	orofaryngeálna bolesť, stiahnuté hrdlo, suché hrdlo, upchatý nos	
<b>Poruchy nervového systému</b>		bolesť hlavy	závrat, somnolencia, nízka kvalita spánku, porucha pozornosti, diskomfort hlavy	
<b>Psychické poruchy</b>			poruchy spánku, úzkosť, nepokoj	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			vertigo	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		suchá koža	hyperhidróza, pruritus, generalizovaný pruritus, vyrážka, abnormálny pach kože, erytém, parapsoriáza, podráždenie kože, suché ruky, atopická dermatitída, ekzém, kožný plak, akné, urtikária	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		v mieste podania: dermatitída, ekzém, vyrážka, papuly, erytém, podráždenie, bolesť alebo pruritus	v mieste podania: akné, opuch, suchosť, vezikuly, stvrdnutie, jazva alebo rana; suchosť slizníc; únava	
<b>Infekcie a nákazy</b>			v mieste podania: folikulitída, pustuly	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			trombocytopenia	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			tachykardia	

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté (≥ 1/10)</b>	<b>Časté (≥ 1/100 až &lt; 1/10)</b>	<b>Menej časté (≥ 1/1 000 až &lt; 1/100)</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy imunitného systému</b>				precitlivenosť, angioedém
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			porucha močenia	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>			predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, zvýšená hladina konjugovaného bilirubínu, zvýšený stredný objem erytrocytov, znížená stredná koncentrácia hemoglobínu v erytrocytoch	

#### Pediatrická populácia

U dospievajúcich sa očakáva podobná frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií ako u dospelých.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

### **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie Axhidroxom sa pri lokálnom podávaní len v podpazuší považuje za nepravdepodobné.

Ak sa Axhidrox nesprávne použije na iných častiach tela (dlane, chodidlá, tvár) alebo na veľkých oblastiach tela so zvýšeným potením, nie je možné vylúčiť zvýšené riziko výskytu vedľajších účinkov alebo predávkovania. Prejavy predávkovania pozorované najmä pri systémovom perorálnom podávaní glykopyrónia zahŕňali sčervenenie kože s pocitom tepla, prehriatie tela, život ohrozujúce prehriatie, suchosť kože a slizníc, mydriázu so stratou akomodácie, zmeny psychického stavu a horúčku, sínusovú tachykardiu, zníženie črevných zvukov, funkčný ileus, retenciu moču, hypertenziu, tras a myoklonické záškľby.

V prípade závažných alebo život ohrozujúcich príznakov sa má zvážiť podanie anticholinesterázy vo forme kvartérnej amóniovej soli, ako je neostigmín.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné dermatologiká, antihydrotiká, ATC kód: D11AA01

#### Mechanizmus účinku

Glykopyrónium je kompetitívnym antagonistom muskarínových receptorov acetylcholínu.

Farmakodynamické účinky

Glykopyrónium inhibuje účinky sprostredkované acetylcholínom v bunkách hladkého svalstva a srdcového svalu a rôznych žľazách vrátane potných žliaz. V potných žľazách to spôsobuje zníženie potenia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť*Dospelí pacienti*

Účinnosť a bezpečnosť Axhidroxu sa u pacientov s primárnou axilárnou hyperhidrózou hodnotili v štúdií fázy 3 pozostávajúcej zo 4-týždňového, dvojito zaslepeného a placebom kontrolovaného liečebného obdobia (časť fázy 3a), po ktorom nasledovala otvorená, predĺžená liečba trvajúca až 72 týždňov (časť fázy 3b).

Celkovo bolo do 4-týždňovej, multicentrovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej časti fázy 3a pivotnej štúdie zahrnutých 171 pacientov (18-65 rokov). V rámci liečených skupín bol priemerný vek 36 rokov, 51 % boli muži. Takmer všetci boli bieleho etnického pôvodu. Závažnosť ochorenia bola závažná primárna axilárna hyperhidróza (skóre HDSS 3 alebo 4) s tvorbou potu najmenej 50 mg v každom podpazuší, meranou gravimetrickou metódou pri izbovej teplote a pri vlhkosti vzduchu zodpovedajúcej normálnemu podnebiu v danej oblasti počas 5 minút.

Primárny cieľový ukazovateľ bol definovaný ako absolútna zmena tvorby potu s 1 % GPB krémom oproti placebo od začiatku stavu do 29. dňa, hodnotená gravimetrickou metódou. Kľúčovými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli porovnanie medzi 1 % GPB krémom a placebom týkajúce sa absolútnej zmeny skóre indexu kvality života s hyperhidrózou (*Hyperhidrosis Quality of Life Index*, HidroQoL) od začiatku stavu do 29. dňa a percento odpovedajúcich pacientov na základe skóre HDSS na 29. deň (zlepšenie o  $\geq 2$  bodov).

Po 4 týždňoch liečby v placebom kontrolovanej časti fázy 3a preukázala skupina liečená Axhidroxom väčšie, približne 2-násobné zníženie tvorby potu od začiatku stavu v porovnaní so skupinou s placebom. Absolútne zníženie tvorby potu od začiatku stavu do 29. dňa bolo štatisticky významne vyššie v skupine s Axhidroxom v porovnaní so skupinou s placebom (tabuľka 2).

Analýza hodnotiaca kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele preukázala zlepšenie o 2 alebo viac bodov v skóre HDSS v prípade liečby Axhidroxom v porovnaní s placebom ( $p = 0,0542$ ). V analýze hodnotiacej absolútne zmeny v skóre HidroQoL bol medián zlepšenia významne vyšší v skupine liečenej Axhidroxom v porovnaní so skupinou s placebom ( $p < 0,0001$ ).

**Tabuľka 2. Údaje z časti fázy 3a**

	<b>Placebo (n = 84)</b>	<b>1 % GPB (n = 87)</b>	<b>1 % GPB oproti placebu p-hodnoty</b>
<b>Primárny cieľový ukazovateľ</b>			
<b>Absolútna zmena v tvorbe potu od začiatku stavu do 29. dňa</b>			
Začiatkový stav [mg] (priemer $\pm$ SD)	284,64 (212,47)	306,97 (249,33)	–
Zmena do 29. dňa [mg] (priemer $\pm$ SD)	-83,49 (168,21) <sup>a</sup>	-197,08 (252,41) <sup>b</sup>	0,0038
Relatívna zmena do 29. dňa [%] Medián (95 % IS)	-34,32 (-49,71; -2,67) <sup>a</sup>	-64,63 (-73,13; -51,75) <sup>b</sup>	< 0,0001
Zníženie tvorby potu o $\geq 50$ % oproti začiatkovému stavu (počet pacientov, (%))	29 (34,5)	50 (57,5)	0,0114

	Placebo (n = 84)	1 % GPB (n = 87)	1 % GPB oproti placebu p-hodnoty
<b>Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele</b>			
<b>Odpovedajúci na liečbu podľa HDSS (<math>\geq 2</math>-bodové zlepšenie oproti začiatocnému stavu do 29. dňa)</b>			
Miera odpovedajúcich na liečbu, n (%)	10 (11,9)	20 (23,0)	0,0542
<b>Zmena skóre HidroQoL od začiatocného stavu do 29. dňa</b>			
Celkové skóre, medián (rozsah) zmena do 29. dňa	-1,0 (-35; -4) <sup>c</sup>	-6,0 (-36; -6) <sup>d</sup>	< 0,0001

HDSS = stupnica závažnosti ochorenia hyperhidrózy (*Hyperhidrosis Disease Severity Scale*), HidroQoL = index kvality života s hyperhidrózou, IS = interval spoľahlivosti, n = počet pacientov, <sup>a</sup>n = 78, <sup>b</sup>n = 77, <sup>c</sup>n = 79, <sup>d</sup>n = 84.

V otvorenej, dlhodobej časti fázy 3b sa tvorba potu významne znížila v porovnaní so začiatocným stavom 4 a 12 týždňov po začatí liečby Axhidroxom (n = 357 novo zaradených pacientov; p < 0,0001 pre 4 aj 12 týždňov) (tabuľka 3).

**Tabuľka 3. Údaje z časti fázy 3b**

Primárny cieľový ukazovateľ (len novo zaradení pacienti)		oproti začiatocnému stavu
<b>Absolútna zmena celkovej tvorby potu hodnotená GM od začiatocného stavu (deň 1b) do 12. týždňa.</b>		
Začiatocný stav [mg] (priemer $\pm$ SD) (n = 357)	280,31 (238,24)	
12. týždeň [mg] (priemer $\pm$ SD) (n = 316)	123,64 (149,06)	< 0,0001
Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti (zníženie tvorby potu):		
Zníženie tvorby potu $\geq 50$ % oproti začiatocnému stavu (počet pacientov, (%)) 4. týždeň	198 (55,5)	
Zníženie tvorby potu $\geq 50$ % oproti začiatocnému stavu (počet pacientov, (%)) 12. týždeň	193 (54,1)	
<b>Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele (n = 518)</b>		
<b>Odpovedajúci na liečbu podľa HDSS (<math>\geq 2</math>-bodové zlepšenie oproti začiatocnému stavu do 12. týždňa) - &gt; 25 % odpovedajúcich na liečbu</b>		
Odpovedajúci na liečbu, n (%)	145 (30,8)	0,0019
<b>Odpovedajúci na liečbu podľa HDSS (<math>\geq 2</math>-bodové zlepšenie oproti začiatocnému stavu do 28. týždňa) - &gt; 25 % odpovedajúcich na liečbu</b>		
Odpovedajúci na liečbu, n (%)	152 (29,3)	0,0112
<b>Absolútna zmena skóre indexu kvality života HidroQoL od začiatocného stavu do 12. týždňa</b>		
<b>Celkové skóre medián zmeny do 12. týždňa (IS)</b>	-11,0 (-13,0; -10,0) <sup>a</sup>	< 0,0001

HDSS = stupnica závažnosti ochorenia hyperhidrózy, HidroQoL = index kvality života s hyperhidrózou, IS = interval spoľahlivosti, n = počet pacientov, <sup>a</sup>n = 468

Percento odpovedajúcich na liečbu ( $\geq 2$ -bodové zlepšenie v skóre HDSS) nedosiahlo štatistický význam (p = 0,0623) po 4 týždňoch liečby Axhidroxom v otvorenej, dlhodobej časti štúdie fázy 3 (n = 357) s Axhidroxom. Štatistický význam sa však dosiahol po 52 (p = 0,0072) a 72 (p < 0,0002) týždňoch liečby Axhidroxom. Absolútne zmeny celkového skóre HidroQoL od začiatocného stavu boli štatisticky významné v 4., 8., 28., 52. a 72. týždni (p < 0,0001 pre všetky) po začatí liečby Axhidroxom.

Výsledky hlásené pacientmi, ako sú skóre HDSS a HidroQoL, preukázali ďalšie zlepšenie v priebehu času napriek zníženiu frekvencie aplikácie po 4. týždni. Príznaky hyperhidrózy sa pri dlhodobom používaní ďalej zlepšovali až do 72 týždňov liečby.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Axhidroxu sa hodnotila aj u 42 dospievajúcich pacientov vo veku 12 – 17 rokov (medián veku 15 rokov) so závažnou primárnou axilárnou hyperhidrózou, zaradených do otvorenej štúdie fázy 2 s jednou skupinou. Pacienti dostávali 1 % GPB krém jedenkrát denne počas 4 týždňov, potom nasledoval 4-týždňový flexibilný dávkovací režim s aplikáciou na obe podpazušia (najmenej dvakrát týždenne).

Celková tvorba potu hodnotená gravimetrickou metódou počas 5 minút bola na začiatku liečby  $296,44 \pm 373,95$  mg a na 29. deň  $71,14 \pm 90,23$  mg.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Axhidrox má lokálny účinok, ale dochádza aj k systémovej expozícii. Farmakokinetika Axhidroxu sa skúmala vo farmakokinetickej štúdii u 30 dospelých pacientov s primárnou axilárnou hyperhidrózou, použili sa 3 rôzne sily – 0,5 %, 1 % a 2 % GPB (štúdia fázy 1b). Okrem toho sa v rámci zníženého farmakokinetického programu stanovovali plazmatické koncentrácie GP u 25 dospievajúcich pacientov liečených 1 % GPB (štúdia fázy 2). Pri nepretržitej aplikácii Axhidroxu jedenkrát denne sa u dospelých dosiahol rovnovážny stav glykopyrónia medzi 7. a 14. dňom liečby. Farmakokinetika po aplikácii 1 % sily bola na 14. deň:  $t_{max}$  približne 4 hodiny, stredná hodnota (SD)  $AUC_{0-8h}$  128,61 (94,63) h.pg/ml a maximálna koncentrácia 24,39 (15,23) pg/ml. Celková a maximálna expozícia glykopyróniu sa vo všeobecnosti zvyšovala s dávkou od 4,3 mg do 17,3 mg glykopyrónia (čo zodpovedá silám 0,5 %, 1 % a 2 % v uvedenom poradí) s vysoko variabilnými hodnotami z dôvodu vlastností lokálne aplikovaného a lokálne účinkujúceho lieku. Plazmatické koncentrácie glykopyrónia analyzované u 25 dospievajúcich pacientov boli v rozsahu pozorovanom u dospelých.

### Distribúcia

Distribučný objem sa skúmal v dvoch štúdiách po intravenóznom (i.v.) podaní u dospelých a detí a zodpovedá celkovému objemu vody v tele. U dospelých to bolo 0,64 l/kg a u detí 1,4 l/kg.

### Biotransformácia

Na vyhodnotenie biotransformácie sa u ľudí neuskutočnili žiadne klinické štúdie s glykopyróniom. Preto nie sú známe jeho metabolity ani metabolická cesta.

### Eliminácia

Po jednorazovej lokálnej aplikácii Axhidroxu boli kvantifikovateľné plazmatické hladiny glykopyrónia detegovateľné po dobu aspoň 24 hodín.

Po intravenóznom podaní rádioaktívne označeného glykopyrónia dospelým sa glykopyrónium vylučovalo hlavne obličkami (85 %) a v menšej miere (< 5 %) žlčou. Väčšinou k tomu dochádzalo v nezmenenej forme. Klírens glykopyrónia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek bol značne oneskorený.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých zvieracích farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí používajúcich Axhidrox.

Systémová expozícia u pacientov z klinickej štúdie fázy 1b bola 4-násobne alebo 7-násobne nižšia (na základe hodnôt  $c_{max}$  alebo AUC, v uvedenom poradí) pri porovnaní s údajmi expozície u miniprasiatok po dennej aplikácii 2 % GPB krému počas 7 dní. Pri aplikácii 2 % GPB krému miniprasiatkam sa nepozorovali žiadne nežiaduce udalosti.

Glykopyrónium bolo negatívne v sérii genetických toxikologických štúdií a nebolo karcinogénne pri lokálnej aplikácii potkanom denne po dobu až 24 mesiacov.

Keďže systémová expozícia glykopyrónia po dermálnej aplikácii u pacientov je nízka s priemernou (SD) hodnotou  $AUC_{0-8h}$  128,61 (94,63) h\*pg/ml a maximálnou koncentráciou 24,39 (15,23) pg/ml, neočakáva sa žiadne riziko systémovej toxicity ani riziko pre reprodukciu a vývin.

U samcov potkanov neprekázalo glykopyrónium po subkutánnom podaní žiadne účinky na fertilitu, zatiaľ čo u samic sa pozorovalo zníženie miery počatia a prežívania mláďat počas fázy odstavenia. Na základe nízkej systémovej expozície po lokálnej aplikácii Axhidroxu sa tieto nálezy nepovažujú za významné pri dermálnom použití u ľudí. U brezivých myší, králikov, psov a gravidných ľudí sa nepozoroval žiadny alebo len obmedzený prechod cez placentu. Glykopyrónium a jeho metabolity sa distribuovali do mlieka laktujúcich potkanov a vo všeobecnosti sa dosiahli vyššie koncentrácie v mlieku v porovnaní s koncentraciami pozorovanými v plazme (až 11,3 násobne). Po dermálnej aplikácii je však systémová expozícia glykopyrónia u pacientov nízka a preto budú aj koncentrácie v mlieku nízke a bez farmakologických alebo toxikologických rizík.

*In vitro* štúdie uskutočnené s Axhidroxom neprekazujú žiadny potenciál pre dráždenie očí. Na základe veľmi nízkeho potenciálu senzibilizácie u myší nie je možné vo veľmi zriedkavých prípadoch úplne vylúčiť senzibilizačný účinok u ľudí.

Po aplikácii Axhidroxu sa neočakáva žiadna fototoxicita.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

benzylalkohol (E1519)  
propylénglykol (E1520)  
cetylalkohol a stearylalkohol  
kyselina citrónová (E330)  
glycerol-monostearát 40-55  
makrogol 20-glycerol-monostearát  
citrónan sodný (E331)  
oktyldodekanol  
čistená voda

### 6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom stlačení pumpy sa liek môže používať maximálne 12 mesiacov.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Viacdávkový obal pozostávajúci z fľaše (laminátový vak z LDPE, PET a hliníka v pevnej bielej polypropylénovej fľaši) a pumpy s vrchnákom (oba z bieleho polypropylénu).

Veľkosť balenia: Jedna fľaša obsahujúca 50 g krému, čo zodpovedá 124 stlačeniam pumpy alebo 31 ošetreniam oboch podpaží.

Aby sa neprekročil počet ošetrení z jednej fľaše, pacient si môže zaškrtnúť číslo v tabuľke na škatuli.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

46/0121/23-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. júna 2023

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2026