

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xiapex 0,9 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,9 mg mikrobielle Collagenase*.

*Eine Mischung von zwei Collagenase-Enzymen, die gemeinsam exprimiert und mittels anaerober Fermentation eines phänotypisch gewählten Stammes von *Clostridium histolyticum* gewonnen werden

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Injiziertes Natrium pro Gelenk bei der Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur:

Metakarpophalangeal (MP)-Gelenk: 0,9 mg

proximale Interphalangeal (PIP)-Gelenke: 0,7 mg

Injiziertes Natrium pro Plaque bei der Behandlung der Peyronie-Krankheit: 0,9 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Das Pulver ist ein weißes lyophilisiertes Pulver.

Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xiapex wird angewendet bei:

- der Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei erwachsenen Patienten mit einem tastbaren Strang.
- der Behandlung erwachsener Männer mit Peyronie-Krankheit, bei denen zu Therapiebeginn eine tastbare Plaque und Penisverkrümmung von mindestens 30 Grad vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dupuytren'sche Kontraktur

Xiapex muss von einem in der richtigen Anwendung des Arzneimittels entsprechend geschulten Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Xiapex beträgt 0,58 mg pro Injektion in einen tastbaren Dupuytren'schen Strang. Das erforderliche Volumen des Lösungsmittels und das in den Dupuytren'schen Strang zu injizierende Volumen des rekonstituierten Xiapex ist von der Art des behandelten Gelenks abhängig (Hinweise zur Rekonstitution siehe Abschnitt 6.6, Tabelle 13).

- Für Stränge, die die MP-Gelenke betreffen, wird jede Dosis in einem Injektionsvolumen von 0,25 ml verabreicht.

- Für Stränge, die die PIP-Gelenke betreffen, wird jede Dosis in einem Injektionsvolumen von 0,20 ml verabreicht.

Bei einem Behandlungsbesuch kann Xiapex gemäß der Injektionsanleitung in bis zu zwei Stränge oder zwei betroffene Gelenke derselben Hand injiziert werden. Bei einem Behandlungsbesuch kann das Arzneimittel an zwei Stellen in zwei tastbare Stränge, die zwei Gelenke betreffen, oder einen tastbaren Strang, der zwei Gelenke desselben Fingers betrifft, injiziert werden. Jede Injektion enthält eine Dosis von 0,58 mg. Falls die Erkrankung zu mehrfachen Kontrakturen geführt hat, können zusätzliche Stränge bei weiteren Behandlungsbesuchen in etwa 4-wöchigen Intervallen behandelt werden.

Ungefähr 24-72 Stunden nach der Injektion sollte, soweit erforderlich, eine Fingerstreckung durchgeführt werden, um so die Lösung des Strangs zu unterstützen. Falls kein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht wird, können Injektion und Fingerstreckung nach etwa 4 Wochen nochmals wiederholt werden. Injektion und Fingerstreckung können insgesamt bis zu dreimal pro Strang in etwa 4-wöchigen Intervallen wiederholt werden.

Die Erfahrung aus klinischen Studien mit Xiapex ist derzeit auf bis zu 3 Injektionen pro Strang und bis zu 8 Injektionen insgesamt beschränkt.

Peyronie-Krankheit

Xiapex muss durch einen Arzt angewendet werden, der in der richtigen Anwendung des Arzneimittels entsprechend geschult ist und Erfahrung bei der Diagnose und Behandlung männlicher urologischer Erkrankungen aufweist. Patienten mit einer Peniskrümmung $> 90^\circ$ wurden nicht in die klinischen Studien aufgenommen. Die Behandlung dieser Gruppe kann daher nicht empfohlen werden.

Dosierung

Die empfohlene Xiapex-Dosis beträgt 0,58 mg pro durchgeführte Injektion in eine Peyronie-Plaue. Das in die Plaue zu verabreichende Volumen des rekonstituierten Xiapex beträgt 0,25 ml (Hinweise zur Rekonstitution siehe Abschnitt 6.6, Tabelle 13). Sind mehrere Plaues vorhanden, sollte die Injektion ausschließlich in die für die Verkrümmung verantwortliche Plaue vorgenommen werden.

Eine Behandlung besteht aus maximal 4 Behandlungszyklen. Jeder Behandlungszyklus besteht aus zwei Xiapex-Injektionen und einer Penis-Modellierungsprozedur. Die zweite Xiapex-Injektion wird 1 bis 3 Tage nach der ersten Injektion verabreicht. Eine Penis-Modellierungsprozedur wird 1 bis 3 Tage nach der zweiten Injektion eines jeden Behandlungszyklus durchgeführt. Das Intervall zwischen den Behandlungszyklen beträgt ungefähr sechs Wochen.

Spezielle Patientenpopulationen

Ältere Patienten

Da bei Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur keine quantifizierbare systemische Exposition mit Xiapex und bei Patienten mit Peyronie-Krankheit eine minimale und kurzfristige systemische Exposition mit Xiapex erfolgt, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurden insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da bei Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur keine quantifizierbare systemische Exposition mit Xiapex und bei Patienten mit Peyronie-Krankheit eine minimale und kurzfristige systemische Exposition mit Xiapex erfolgt, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da bei Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur keine quantifizierbare systemische Exposition mit Xiapex und bei Patienten mit Peyronie-Krankheit eine minimale und kurzfristige systemische Exposition mit Xiapex erfolgt, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Verwendung von Xiapex bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren bei der Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur.

Da die Peyronie-Krankheit ausschließlich bei erwachsenen männlichen Patienten auftritt, gibt es keine relevante Verwendung/Einsatz von Xiapex bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren bei der Behandlung der Peyronie-Krankheit.

Art der Anwendung

Intraläsionale Anwendung.

Xiapex darf vor der intraläsionalen Injektion nur mit dem beigefügten Lösungsmittel und nur auf das entsprechende Volumen rekonstituiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

Zur Entnahme des Volumens der rekonstituierten Lösung sollte eine Spritze für den Einmalgebrauch mit Graduierungen zu jeweils 0,01 ml mit einer dauerhaft fixierten 27-Gauge-Nadel von 12 oder 13 mm Länge (liegt nicht bei) verwendet werden. Ein kleiner Rest der rekonstituierten Lösung verbleibt in der Durchstechflasche.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Dupuytren'sche Kontraktur

Durchführung der Injektion

Die Anwendung eines Lokalanästhetikums vor der Injektion von Xiapex in einen Dupuytren'schen Strang wird nicht empfohlen, da es das korrekte Setzen der Injektion beeinträchtigen kann.

Es sollte eine nochmalige Bestätigung des zu behandelnden Gelenks (metacarpophalangeal [MP] oder proximal interphalangeal [PIP]) erfolgen; das zur Rekonstitution benötigte Volumen des Lösungsmittels richtet sich nach der Art des Gelenks (für ein PIP-Gelenk ist ein geringeres Volumen für die Injektion erforderlich). Die Durchführung der Injektion wird in der Packungsbeilage und dem Schulungsmaterial für Ärzte ausführlich erläutert und muss befolgt werden.

Die Patienten sollen angewiesen werden:

- etwa 24-72 Stunden nach der Injektion ihren Arzt zur Untersuchung der behandelten Hand und für eine Fingerstreckung zur Lösung des Strangs aufzusuchen.
- die Finger der behandelten Hand nicht zu beugen oder zu strecken, um eine Extravasation von Xiapex aus dem Strang zu verringern, bis die Fingerstreckung abgeschlossen ist.
- keinesfalls zu versuchen, den behandelten Strang durch Eigenmanipulation selbst zu lösen.
- die behandelte Hand bis zum Tag nach der Fingerstreckung möglichst erhöht zu lagern.

Fingerstreckung

Beim Kontrollbesuch etwa 24-72 Stunden nach der Injektion ist zu bestimmen, ob sich die Kontraktur aufgelöst hat. Falls eine Strangkontraktur weiterbesteht, ist eine passive Fingerstreckung durchzuführen, um so zu versuchen, den Strang zu lösen. Bei Bedarf können bei der Fingerstreckung Lokalanästhetika eingesetzt werden.

Während das Handgelenk des Patienten in gebeugter Stellung gehalten wird, wird mäßiger Druck zur Dehnung auf den behandelten Strang ausgeübt, indem der Finger für etwa 10 bis 20 Sekunden gestreckt wird. Bei Strängen, die das PIP-Gelenk betreffen, ist die Fingerstreckung mit dem MP-Gelenk in gebeugter Stellung durchzuführen. Falls die erste Fingerstreckung zu keiner Lösung des Strangs führt, kann ein zweiter und dritter Versuch in Zeitintervallen von jeweils 5 bis 10 Minuten durchgeführt werden. Mehr als 3 Versuche pro betroffenem Gelenk zur Lösung eines Strangs werden nicht empfohlen.

Falls der Strang nach 3 Streckversuchen nicht gelöst werden konnte, kann eine Nachkontrolle etwa 4 Wochen nach der Injektion angesetzt werden. Falls der kontrahierte Strang bei dieser Nachkontrolle weiterhin besteht, kann eine erneute Injektion und Fingerstreckung durchgeführt werden. Nach der Fingerstreckung und dem Anlegen einer Schiene (mit dem behandelten Gelenk in maximaler Streckung) sind die Patienten anzuweisen:

- keine anstrengenden Tätigkeiten mit der behandelten Hand zu verrichten, bis dies vom Arzt gestattet wird.
- die Schiene bis zu 4 Monate lang in der Nacht anzulegen und zu tragen.
- einige Monate lang mehrmals täglich eine Folge von Fingerbeuge- und -streckübungen durchzuführen.

Peyronie-Krankheit

Durchführung der Injektion

Vor der Xiapex-Injektion kann bei Bedarf ein Lokalanästhetikum (Penisblock) oder ein topisches Anästhetikum angewendet werden. In den klinischen Zulassungsstudien erhielten ungefähr 30 % der Patienten vor der Injektion einen Penisblock.

Die Lage des zu behandelnden Zielbereichs im Peyronie-Plaue wird anhand des Punktes der maximalen konkaven Krümmung (oder zentralen Punktes) beim erigierten Penis bestimmt und mit einem chirurgischen Markierstift markiert. Xiapex sollte in die Zielplaue injiziert werden, wenn sich der Penis im erschlafften Zustand befindet. Die Durchführung der Injektion wird in der Packungsbeilage und dem Schulungsmaterial für Ärzte ausführlich erläutert und muss befolgt werden.

Penis-Modellierungsprozedur

Die Penismodellierung hilft, die Verkrümmung zu verringern und den Penisschaft zu begradigen. In jedem Behandlungszyklus sollte bei der Nachkontrolle 1 bis 3 Tage nach der zweiten Injektion der geschulte Arzt eine Penis-Modellierungsprozedur am erschlafften Penis durchführen, um die zu behandelnde Plaue, die durch Xiapex gelöst wurde, zu dehnen und zu strecken. Lokalanästhetika können bei Bedarf vor der Modellierung angewendet werden. Der Arzt sollte Handschuhe tragen und die Plaue oder den verhärteten Teil des erschlafften Penis etwa 1 cm proximal und distal der Injektionsstelle ergreifen. Direkter Druck auf die Injektionsstelle sollte vermieden werden. Die Zielplaue dient als Mittelpunkt für beide Hände, um einen gleichmäßigen kräftigen Druck zur Dehnung und Streckung der Plaue auszuüben. Das Ziel ist das allmähliche Erreichen einer Krümmung entgegengesetzt zur Peniskrümmung des Patienten, indem bis zum Erreichen eines gemäßigten Widerstandes gestreckt werden sollte.

Auf den Penis sollte 30 Sekunden Druck ausgeübt werden; danach wird nach einer Ruhezeit von 30 Sekunden die Penis-Modellierungsprozedur wiederholt, wobei insgesamt 3 Modellierungsversuche über jeweils 30 Sekunden pro Versuch durchzuführen sind.

Zusätzlich zur ambulanten Penismodellierungsprozedur sollen den Patienten Anweisungen hinsichtlich der richtigen Methode gegeben werden, wie sie – im Anschluss an die Modellierung der Penis-Plaue durch den Arzt im Rahmen eines Behandlungszyklus – selber zu Hause über einen Zeitraum von 6 Wochen eine tägliche Penismodellierung durchführen können, entsprechend den genauen Anweisungen in der Packungsbeilage.

Wenn nach dem ersten, zweiten oder dritten Behandlungszyklus die Verkrümmung weniger als 15 Grad beträgt, oder wenn nach Meinung des Arztes eine weitere Behandlung klinisch nicht angezeigt ist, sollten die anschließenden Behandlungszyklen nicht durchgeführt werden.

Die Sicherheit von mehr als einer Behandlung mit Xiapex im Rahmen der Peyronie-Krankheit ist nicht bekannt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Behandlung von Peyronie-Plaques, welche die Harnröhre des Penis mit einbeziehen, aufgrund des potenziellen Risikos für diese Struktur.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergische Reaktionen

Nach der Xiapex-Injektion können schwere allergische Reaktionen auftreten, weshalb Patienten vor dem Verlassen der Klinik 30 Minuten lang beobachtet und auf Anzeichen oder Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion hin überwacht werden sollten, wie z. B. weit ausgebreitete Rötung oder Ausschlag, Schwellungen, Engegefühl im Rachen oder Atembeschwerden. Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten eines dieser Anzeichen oder Symptome umgehend einen Arzt aufzusuchen. Eine Notfallmedikation zur Behandlung möglicher allergischer Reaktionen sollte zur Verfügung stehen.

Eine anaphylaktische Reaktion wurde in einer klinischen Studie nach Markteinführung bei einem Patienten beobachtet, der zuvor Xiapex zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur erhalten hatte, was darauf hinweist, dass schwere Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, auf Xiapex-Injektionen folgen können. Bei einigen Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur kam es nach aufeinanderfolgenden Xiapex-Injektionen in größerem Ausmaß zur Bildung von IgE-Antikörpern mit hohen Titern.

In der Doppelblindphase der drei placebokontrollierten Phase-III-Studien zu Dupuytren'schen Kontrakturen hatten 17 % der mit Xiapex behandelten Patienten nach bis zu 3 Injektionen leichte Reaktionen (z. B. Pruritus). Die Inzidenz eines mit Xiapex assoziierten Pruritus stieg bei Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur nach weiteren Xiapex-Injektionen an.

In der Doppelblindphase der zwei placebokontrollierten Phase-III-Studien zur Peyronie-Krankheit hatte ein größerer Anteil der mit Xiapex behandelten Patienten (4 %) nach bis zu 4 Behandlungszyklen (mit bis zu 8 Xiapex-Injektionen) einen lokalen Pruritus im Vergleich zu den Patienten, die ein Placebo erhielten (1 %). Die Inzidenz eines mit Xiapex assoziierten Pruritus war, unabhängig von der Anzahl der angewendeten Injektionen, nach jeder Injektion vergleichbar.

Sehnenruptur oder andere schwerwiegende Schäden/Verletzungen am behandelten Finger/an der behandelten Hand bei der Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur

Xiapex darf nur in einen Dupuytren'schen Strang injiziert werden. Da Xiapex Collagen auflöst, muss eine Injektion in Sehnen, Nerven, Blutgefäße und andere collagenhaltige Strukturen der Hand vermieden werden. Eine Injektion von Xiapex in collagenhaltige Strukturen kann zu Schäden an denselben führen und möglicherweise zu dauerhaften Schäden wie Sehnenruptur oder Schäden an Bändern führen. In Strängen, welche zur Kontraktur der PIP-Gelenke führen, sollte Xiapex mit Vorsicht injiziert werden, da klinische Studien darauf hindeuten, dass eine Behandlung von PIP-Kontrakturen mit Xiapex zu einem erhöhten Risiko einer Sehnenruptur und Ligamentverletzung führen kann. Dies gilt vor allem für Stränge am PIP-Gelenk des kleinen Fingers. Bei einer Injektion in einen Strang, der ein PIP-Gelenk des kleinen Fingers betrifft, darf die Einstichtiefe der Nadel nicht mehr als 2 bis 3 mm betragen und der Einstich darf nicht mehr als 4 mm distal der palmaren Fingerfurche erfolgen. Die Patienten sollen angewiesen werden, sich an die Behandlungsanweisungen zu halten (siehe Abschnitt 4.2) und ihren Arzt sofort zu kontaktieren, falls Probleme beim Beugen des Fingers nach Rückgang der Schwellung auftreten sollten (Symptome einer Sehnenruptur).

Die meisten Patienten mit einer Sehnen-/Ligamentruptur oder -verletzung unterzogen sich später einer erfolgreichen chirurgischen Behandlung. Eine frühzeitige Diagnose und sofortige Evaluation und

Behandlung sind wichtig, da eine Sehnenruptur/Ligamentverletzung die allgemeine Handfunktion unter Umständen beeinträchtigen kann.

Bei Patienten mit Dupuytren'schen Kontrakturen, die an der Haut haften, besteht aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Xiapex und der Fingerstreckung unter Umständen ein höheres Risiko für Hautläsionen an der Haut, die über dem behandelten Strang liegt.

Nach Markteinführung wurde über Fälle von Hautverletzungen nach Fingerstreckungen berichtet, die eine Hauttransplantation erforderlich machten. Anzeichen oder Symptome, die nach der Injektion oder Manipulation auf eine schwerwiegende Verletzung des behandelten Fingers/der behandelten Hand hindeuten, sollten umgehend evaluiert werden, da eine chirurgische Intervention erforderlich sein kann. In einer nach Markteinführung durchgeführten kontrollierten Studie war nach zwei gleichzeitig verabreichten Injektionen in dieselbe Hand eine höhere Rate von Hautverletzungen zu beobachten (siehe auch Abschnitt 4.8).

Schwellkörperruptur (Penisfraktur) oder andere schwerwiegende Schäden/Verletzungen am Penis bei der Behandlung der Peyronie-Krankheit

Die Injektion von Xiapex in collagenhaltige Strukturen wie das Corpora cavernosa des Penis kann zur Schädigung dieser Strukturen und möglicherweise zu Verletzungen wie einer Schwellkörperruptur (Penisfraktur) führen. Daher darf Xiapex nur in die Peyronie-Plaques injiziert werden, während eine Injektion in die Harnröhre, Nerven, Blutgefäße, das Corpora cavernosa oder andere collagenhaltige Strukturen des Penis sorgfältig vermieden werden muss.

Eine Schwellkörperruptur nach einer Xiapex-Injektion wurde bei 5 von 1.044 Patienten (0,5 %) als schwerwiegende Nebenwirkung in den kontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien zur Peyronie-Krankheit berichtet. Bei anderen mit Xiapex behandelten Patienten (9 von 1.044; 0,9 %) wurde eine Kombination von Ekchymosen oder Hämatomen am Penis, ein plötzliches Erschlaffen des Penis und/oder ein vom Penis ausgehendes „knackendes“ Geräusch oder Gefühl berichtet. In diesen Fällen kann die Diagnose einer Schwellkörperruptur nicht ausgeschlossen werden.

Schwere Hämatome am Penis wurden auch als Nebenwirkung bei 39 von 1.044 Patienten (3,7 %) in den kontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien zur Peyronie-Krankheit berichtet.

Anzeichen und Symptome, die auf eine schwerwiegende Schädigung des Penis hindeuten, sollen umgehend hinsichtlich einer Schwellkörperruptur oder eines schweren Hämatoms am Penis begutachtet werden. Diese können einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen.

Anwendung bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen

Bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen oder Patienten, die Antikoagulanzen einnehmen, muss Xiapex mit Vorsicht angewendet werden. In den drei doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien zur Dupuytren'schen Kontraktur beschrieben 73 % der mit Xiapex behandelten Patienten Ekchymosen oder eine Kontusion und 38 % beschrieben eine Blutung an der Injektionsstelle. In den zwei doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien zur Peyronie-Krankheit traten bei 65,5 % der mit Xiapex behandelten Patienten Hämatome am Penis und bei 14,5 % Ekchymosen am Penis auf. Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Xiapex bei Patienten, die vor der Anwendung von Xiapex andere Antikoagulanzen als bis zu 150 mg Acetylsalicylsäure pro Tag erhalten, sind nicht bekannt. Eine Anwendung von Xiapex bei Patienten, die innerhalb der letzten 7 Tage vor einer Injektion von Xiapex Antikoagulanzen (abgesehen von bis zu 150 mg Acetylsalicylsäure täglich) erhielten, wird nicht empfohlen.

Immunogenität

Wie bei anderen Arzneimitteln auf nicht humaner Proteinbasis können Patienten Antikörper gegen das therapeutische Protein entwickeln. In den klinischen Studien wurden Blutproben von Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur und der Peyronie-Krankheit zu mehreren Zeitpunkten auf Antikörper gegen die Proteinbestandteile des Arzneimittels (AUX-I und AUX-II) geprüft.

In den klinischen Studien zur Dupuytren'schen Kontraktur wurden 30 Tage nach der ersten Injektion bei 92 % der Patienten Antikörper gegen AUX-I und bei 86 % Antikörper gegen AUX-II festgestellt. Fünf Jahre nach der ersten Injektion von Xiapex waren 92,8 % der Behandelten seropositiv für Antikörper gegen AUX-I und 93,4 % der Behandelten seropositiv für Antikörper gegen AUX-II.

Fast alle Patienten wiesen 60 Tage nach zwei gleichzeitigen Injektionen positive Titer für Antikörper gegen AUX-I (97,9 %) und Antikörper gegen AUX-II (97,5 %) auf.

In den klinischen Studien zur Peyronie-Krankheit traten 6 Wochen nach dem ersten Behandlungszyklus mit Xiapex bei ungefähr 75 % der Patienten Antikörper gegen AUX-I und bei ungefähr 55 % der Patienten Antikörper gegen AUX-II auf. Sechs Wochen nach der achten Injektion (vierter Behandlungszyklus) von Xiapex wurden bei > 99 % der mit Xiapex behandelten Patienten hohe Antikörpertiter sowohl gegen AUX-I als auch AUX-II festgestellt. Tests auf neutralisierende Antikörper wurden bei einer Untergruppe von 70 Proben durchgeführt, die in der 12. Behandlungswoche repräsentativ für hohe und niedrige Titer von bindenden Antikörpern waren. Bei jedem Probanden, dem in Woche 12 eine Probe entnommen wurde, wurden die entsprechenden Proben der Wochen 6, 18, 24 und 52 daraufhin getestet, ob diese ebenfalls bindende Antikörper aufwiesen. Neutralisierende Antikörper gegen AUX-I oder AUX-II wurden bei 60 % bzw. 51,8 % der getesteten Patienten gefunden.

Bei Patienten, die hinsichtlich dieser beiden Indikationen behandelt wurden, wurde kein ersichtlicher Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Antikörper, den Antikörpertitern oder dem neutralisierenden Status mit dem klinischen Ansprechen oder mit Nebenwirkungen beobachtet.

Da die Enzyme in Xiapex eine gewisse Sequenzhomologie mit humanen Metalloproteinasen (MMP) aufweisen, könnten humane MMP theoretisch durch Anti-Drug-Antikörper (ADA) beeinträchtigt werden. Es wurden bezüglich der Inhibition von endogenen MMP keine Sicherheitsbedenken beobachtet, insbesondere auch keine unerwünschten Ereignisse, die auf eine Entwicklung oder Verschlechterung von Autoimmunerkrankungen oder die Entwicklung eines muskuloskeletalen Syndroms hinweisen. Es liegen anhand der aktuellen Sicherheitsdaten keine Hinweise für die Entwicklung eines muskuloskeletalen Syndroms nach der Anwendung von Xiapex vor, ein diesbezügliches Potenzial kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Tritt ein solches Syndrom auf, entwickelt es sich in der Regel progredient und zeichnet sich durch eines oder mehrere der folgenden Zeichen und Symptome aus: Arthralgie, Myalgie, Gelenksteifheit, Schultersteifheit, Ödeme an den Händen, Palmarfibrose und Bildung von Verdickungen oder Knötchen in den Sehnen.

Chirurgische Eingriffe nach der Behandlung

Die Auswirkungen einer Behandlung mit Xiapex auf einen etwaigen nachfolgenden chirurgischen Eingriff sind nicht bekannt.

Besondere Zustände/Erkrankungen des Penis, die nicht Bestandteil klinischer Studien waren

Die Behandlung mit Xiapex bei Patienten mit den folgenden Beschwerden wurde nicht untersucht und die Behandlung bei diesen Patienten sollte vermieden werden: verkalkte Plaque, welche die Injektionsmethode behindern könnte, Peniskrümmung mit oder ohne Hypospadie, Thrombosen in der dorsalen Arterie und/oder Vene des Penis, Infiltration einer zur Peniskrümmung führenden benignen oder malignen Raumforderung, Infiltration eines Infektionserregers wie etwa bei *Lymphogranuloma venereum*, ventrale Krümmung jeglicher Genese und isolierte sanduhrförmige Deformation des Penis.

Die langfristige Sicherheit von Xiapex bei der Peyronie-Krankheit ist nicht eingehend untersucht worden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formellen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Xiapex durchgeführt. Bei Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur liegt nach einer einzelnen Xiapex-Injektion keine quantifizierbare systemische Exposition vor und bei Patienten mit Peyronie-Krankheit kommt es lediglich zu einer minimalen und kurzfristigen systemischen Exposition mit Xiapex.

Basierend auf dem Schweregrad der Erektionsstörung zu Behandlungsbeginn oder der gleichzeitigen Anwendung eines Phosphodiesterase-Typ-5(PDE5)-Hemmers kam es nach der Behandlung mit Xiapex zu keinen klinisch bedeutsamen Unterschieden in der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen.

Es liegen keine klinischen Hinweise auf eine Wechselwirkung zwischen Tetracyclin- und Anthracyclin-/Chinolon-Antibiotika sowie Anthrachinonderivaten und Xiapex vor, für solche Derivate konnte allerdings *in vitro* eine Hemmung des durch Matrixmetalloproteinasen vermittelten Collagenabbaus bei pharmakologisch relevanten Konzentrationen gezeigt werden. Die Anwendung von Xiapex bei Patienten, die Tetracyclin-Antibiotika (z. B. Doxycyclin) in den letzten 14 Tagen vor einer Injektion von Xiapex erhalten haben, wird daher nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Fertilität

Für Xiapex liegen bisher keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität, Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Studien zum Geburtsvorgang oder zur postnatalen Entwicklung wurden bei Tieren nicht durchgeführt, da pharmakokinetische Studien beim Menschen zeigen, dass die Konzentrationen von Xiapex im systemischen Kreislauf nach einer Injektion in einen Dupuytren'schen Strang nicht quantifizierbar sind (siehe Abschnitt 5.1). Patienten entwickeln nach wiederholter Anwendung Anti-Drug-Antikörper (ADA), für die eine Kreuzreaktivität mit den an der Schwangerschaft und den Wehen beteiligten MMP nicht ausgeschlossen werden kann. Das potenzielle Risiko beim Menschen für den Geburtsvorgang und die postnatale Entwicklung ist nicht bekannt. Eine Anwendung von Xiapex während der Schwangerschaft wird daher nicht empfohlen und die Behandlung sollte bis nach der Schwangerschaft aufgeschoben werden.

Da die Peyronie-Krankheit ausschließlich bei erwachsenen männlichen Patienten auftritt, gibt es keine relevanten Informationen zur Anwendung bei Frauen. Im Plasma auswertbarer männlicher Patienten waren bis zu 30 Minuten nach der Verabreichung von Xiapex in die Plaque des Penis von Patienten mit der Peyronie-Krankheit niedrige Xiapex-Spiegel quantifizierbar (siehe Abschnitt 5.2).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Collagenase aus *Clostridium histolyticum* in die Muttermilch übergeht. Vorsicht ist angebracht, wenn Xiapex bei einer stillenden Frau angewendet wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund von Schwellungen und Schmerzen, die den Gebrauch der behandelten Hand bei der Dupuytren'schen Krankheit beeinträchtigen können, kann Xiapex einen starken Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Zu den weiteren, geringeren Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zählen Schwindel, Parästhesie, Hypoästhesie und Kopfschmerzen, die nach einer Injektion von Xiapex ebenfalls berichtet wurden. Die Patienten müssen angewiesen werden, potenziell gefährliche Tätigkeiten wie das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen so lange zu vermeiden, bis diese Tätigkeiten sicher und ohne Gefahr wieder verrichtet werden können, oder die diesbezüglichen Empfehlungen des Arztes zu beachten.

4.8 Nebenwirkungen

Dupuytren'sche Kontraktur

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in den klinischen Studien mit Xiapex (272 von 409 Patienten erhielten bis zu drei Einzelinjektionen von Xiapex und 775 Patienten erhielten zwei gleichzeitige Injektionen in dieselbe Hand) waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie etwa periphere Ödeme (beschränkt auf die Injektionsstelle), Kontusion (einschließlich Ekchymose), Blutung an der Injektionsstelle und Schmerzen an der Injektionsstelle. Reaktionen an der Injektionsstelle waren sehr häufig und wurden bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten beobachtet. Sie waren zumeist leicht bis mäßig und klangen im Allgemeinen innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach der Injektion ab. Es wurden auch schwerwiegende therapieassoziierte Nebenwirkungen berichtet wie Sehnenruptur (6 Fälle), Tendinitis (1 Fall), andere Ligamentschäden (2 Fälle) und komplexes regionales Schmerzsyndrom (1 Fall). Bei einem zuvor mit Xiapex behandelten Patienten wurde über eine anaphylaktische Reaktion berichtet (1 Fall).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 werden die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit anhand der folgenden Kategorien angeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt. Die aus dem klinischen Studienprogramm berichteten Nebenwirkungen sind jene, die in den doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei erwachsenen Patienten mit einem tastbaren Strang (AUX-CC-857, AUX-CC-859) sowie in den nach der Markteinführung durchgeführten klinischen Studien (AUX-CC-864, AUX-CC-867) zu zwei gleichzeitigen Injektionen in dieselbe Hand beobachtet wurden.

Tabelle 1: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis an der Injektionsstelle Lymphangitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie	Lymphknotenschmerzen	Thrombozytopenie Lymphadenitis
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit Anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen			Desorientiertheit Agitiertheit Schlaflosigkeit Reizbarkeit Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie Hypoästhesie Brennen Schwindel Kopfschmerzen	Komplexes regionales Schmerzsyndrom Monoplegie Vasovagale Synkope Tremor Hyperästhesie
Augenerkrankungen			Augenlidödem

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen			Hämatom Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Hyperventilation
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Diarrhoe Erbrechen Oberbauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus Ekchymose	Blutblase ^a Hautblasen Ausschlag Erythema Hyperhidrose	Erythematöser oder makulöser Ausschlag Ekzem Gesichtsschwellung Hauterkrankungen wie Abschälung, Läsionen, Schmerzen, Spannung, Verfärbung oder Schorf
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in den Gliedmaßen	Arthralgie Axilläre Raumforderung Gelenkschwellung Myalgie	Schmerzen in Brustwand, Lenden, Nacken oder Schultern Beschwerden oder Steifigkeit der Skelettmuskulatur, Gelenksteife oder -krepitation Gliedmaßenbeschwerden Tendonitis Muskelspasmen oder -schwäche
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Druckempfindlichkeit in der Brust Brustvergrößerung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem ^c Blutung, Schmerzen oder Schwellung an der Injektionsstelle Druckempfindlichkeit	Achselschmerzen Entzündung Wärmegefühl, Erythem, Entzündung, Bläschen oder Pruritus an der Injektionsstelle Schwellung	Lokale Schwellung Fieber Schmerzen Beschwerden Müdigkeit Hitzegefühl Grippeartige Erkrankung Reaktion, Unwohlsein, Reizung, Gefühllosigkeit, Schuppung, Knötchen oder Verfärbung an der Injektionsstelle Kälteintoleranz der behandelten Finger
Untersuchungen			Tastbare Lymphknoten Erhöhung der Alaninaminotransferase Erhöhung der

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
			Aspartataminotransferase Erhöhte Körpertemperatur
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	Hautverletzung ^{a,b}	Sehnenruptur Ligamentverletzung Verletzung von Gliedmaßen Offene Wunde Wunddehiszenz

a. von Patienten, die zwei gleichzeitige Injektionen von Xiapex in dieselbe Hand erhalten hatten, mit höherer Inzidenz (sehr häufig) berichtet als von Patienten, die in den placebokontrollierten Zulassungsstudien der Phase III zur Dupuytren'schen Kontraktur bis zu drei Einzelinjektionen erhalten hatten

b. „Hautverletzung“ umfasst „Lazeration an der Injektionsstelle“ und „Risswunde“

c. „peripheres Ödem“ umfasst „Ödem an der Injektionsstelle“ und „Ödem“

Die Inzidenz von Hautverletzungen (29,1 %) war bei Patienten, die in der historisch kontrollierten klinischen Studie AUX-CC-867 zwei gleichzeitige Injektionen von Xiapex erhalten hatten, höher als bei Patienten, die in den placebokontrollierten Zulassungsstudien der Phase III zur Dupuytren'schen Kontraktur (CORD I und CORD II) bis zu drei Einzelinjektionen erhalten hatten (8,8 %). Die meisten Hautverletzungen traten am Behandlungstag auf. Eine höhere Inzidenz von Hautverletzungen kann möglicherweise auf kräftigere Fingerstreckungen bei Patienten zurückgeführt werden, deren Hand mit einem Anästhetikum behandelt worden war. In der Studie AUX-CC-867 erhielten die meisten (85 %) der Patienten vor der Fingerstreckung ein Lokalanästhetikum.

Es gab keine weiteren klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen zwei gleichzeitigen Injektionen von Xiapex in dieselbe Hand und bis zu drei Einzelinjektionen von Xiapex hinsichtlich der Art der berichteten Nebenwirkungen (d. h., die meisten Nebenwirkungen waren örtlich auf die behandelte Gliedmaße begrenzt und von leichter bis mittlerer Intensität).

Das Gesamtsicherheitsprofil war bei den Patienten, die in Studie AUX-CC-867 zwei gleichzeitige Injektionen von Xiapex erhalten hatten, unabhängig von dem Zeitpunkt der Fingerstreckung nach der Injektion (d. h. 24 Stunden, 48 Stunden und ≥ 72 Stunden nach der Injektion) ähnlich.

Peyronie-Krankheit

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil war in den beiden doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien (832 männliche Patienten, 551 Patienten erhielten Xiapex) und in einer offenen Phase-III-Studie (189 männliche Patienten) mit Patienten, die zuvor in den kontrollierten Studien Placebo erhalten hatten, ähnlich. In den beiden doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien waren die meisten Nebenwirkungen lokale Ereignisse im Penis- und Lendenbereich und der Großteil dieser Ereignisse war von leichtem oder mäßigem Schweregrad, wobei die meisten (79 %) innerhalb von 14 Tagen nach der Injektion abklagen. Das Nebenwirkungsprofil war nach jeder Injektion vergleichbar, unabhängig von der Anzahl der verabreichten Injektionen. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (≥ 25 %) während der kontrollierten klinischen Studien mit Xiapex waren Hämatome am Penis, Penisschwellung und Penisschmerzen. Schwere Hämatome am Penis, einschließlich schwerer Hämatome an der Injektionsstelle, wurden sehr häufig berichtet.

In den kontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien mit Xiapex bei der Peyronie-Krankheit wurden gelegentlich Schwellkörperrupturen und andere schwerwiegende Schäden am Penis berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ein „knackendes“ Geräusch oder Gefühl im Penis, das manchmal als „Brechen“ oder „Schmalzen“ beschrieben wurde, und welche manchmal mit Erschlaffen, Hämatomen und/oder Schmerzen

einhergehen, wurden insgesamt bei 73/551 (13,2 %) der mit Xiapex behandelten Patienten bzw. bei 1/281 (0,3 %) der mit Placebo behandelten Patienten in den beiden Studien 1 und 2 berichtet.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 werden die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit anhand der folgenden Kategorien angeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt. Die aus dem klinischen Studienprogramm berichteten Nebenwirkungen sind jene, die in den doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien beobachtet wurden.

Tabelle 2: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Durch Pilze verursachte Hautinfektion Infektion Infektion der oberen Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphknotenschmerzen Eosinophilie Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelüberempfindlichkeit Anaphylaktische Reaktion*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Flüssigkeitsretention
Psychiatrische Erkrankungen			Abnorme Träume Depression Sexuelle Hemmung
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen Schwindel Geschmacksstörung Parästhesie Brennen Hyperästhesie Hypoästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus
Herzerkrankungen			Tachykardie
Gefäßerkrankungen			Hämatom Hypertonie Blutung Lymphangiopathie Oberflächliche Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Aufgetriebener Bauch Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Blutblase Hautverfärbung	Erythem Penisulzeration Erythematöser Hautausschlag Nächtliche Schweißausbrüche

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
			Hauterkrankung, -knoten, -granulom, -blase, -reizung oder -ödem Pigmentierungsstörung Hauthyperpigmentierung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Schmerzen in Rücken, Schambereich oder Leisten Affektion der Bänder Schmerzende Bänder Muskuloskeletale Beschwerden
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie Harndrang
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Hämatom ^a , Schwellung ^b , Schmerzen ^c oder Ekchymose ^d am Penis	Bläschen am Penis Genitaler Pruritus Schmerzhafte Erektion Erektionsstörun g Dyspareunie Rötung am Penis	Vorhautverklebung Erkrankung des Penis Fortschreiten der Peyronie-Krankheit Sexuelle Funktionsstörung Skrotalerythem Beschwerden im Genitalbereich Genitalblutung Beckenschmerz Verringerte Penisgröße Penisvenenthrombose Skrotumödem Skrotumschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Bläschen oder Pruritus an der Injektionsstelle Lokalisiertes Ödem Knötchen Suprapubische Schmerzen	Hitzegefühl Reaktion oder Verfärbung an der Injektionsstelle Fieber Schwellung Asthenie Schüttelfrost Zyste Induration Grippeartige Erkrankung Ödem Ausfluss Druckempfindlichkeit
Untersuchungen			Erhöhter Glucosespiegel im Blut Erhöhter systolischer Blutdruck Erhöhte Körpertemperatur
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Schmerzen während eines Eingriffes	Penisfraktur Hautverletzung Offene Wunde Hämatom des Skrotums Gelenksverletzung Penisverletzung

- a Umfasst: Von 87 % aller Patienten wurden Hämatome an der Injektionsstelle und am Penis beschrieben, die wörtlich als blaue Flecken am Penis oder an der Injektionsstelle berichtet wurden.
- b Umfasst: Schwellung an der Injektionsstelle, Penisödem, Penisschwellung, lokale Schwellung, Skrotumschwellung und Ödem an der Injektionsstelle.
- c Umfasst: Schmerzen an der Injektionsstelle, Penisschmerzen und Beschwerden an der Injektionsstelle.

- d Umfasst: Kontusion, Ekchymosen, Penisblutung und Blutung an der Injektionsstelle.
- * Bericht aus einer klinischen Studie nach Markteinführung von einem Patienten, der zuvor Xiapex zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur erhalten hatte.

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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Anwendung von Xiapex in Dosen über der empfohlenen Dosis sind verstärkte lokale Reaktionen an der Injektionsstelle zu erwarten. Im Falle einer Überdosierung sind routinemäßige unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems – Enzyme; ATC-Code: M09AB02

Xiapex ist ein lyophilisiertes Arzneimittel zur parenteralen Anwendung und enthält mikrobielle Collagenase, die sich aus zwei Collagenasen in einem definierten Massenverhältnis zusammensetzt. Diese beiden Collagenasen mit der Bezeichnung AUX-I und AUX-II sind für die beiden Hauptklassen von Collagenasen (Klasse I und Klasse II), die von *Clostridium histolyticum* produziert werden, repräsentativ. AUX-I und AUX-II sind einzelne Polypeptidketten, die aus etwa 1.000 Aminosäuren mit bekannter Sequenz mit einem Molekulargewicht von jeweils 114 kDa bzw. 113 kDa bestehen, wie mittels Massenspektrometrie bestimmt wurde. Die beiden Polypeptide werden mittels chromatographischer Schritte gereinigt, wie sie für die Trennung und Isolierung von biotherapeutischen Proteinen üblich sind, um so ein einheitliches, gut charakterisiertes und kontrolliertes Gemisch zweier Collagenaseenzyme zu erhalten.

Da der Prozess der Collagenolyse nach der Anwendung von Xiapex lokal beschränkt ist und keine quantifizierbaren systemischen Konzentrationen von AUX-I und AUX-II erfordert oder zu solchen führt, kann die pharmakodynamische Aktivität von Xiapex bei Patienten nicht untersucht werden und es wurden daher auch keine solchen Studien durchgeführt.

Wirkmechanismus

Collagenasen sind Proteinasen, die Collagen unter physiologischen Bedingungen hydrolysieren. Xiapex besteht aus einem Gemisch von clostridialen Collagenasen der Klasse I (AUX-I) und Klasse II (AUX-II) in einem definierten Massenverhältnis. Die beiden Collagenaseklassen zeigen eine ähnliche, aber sich ergänzende Substratspezifität. Beide Collagenasen spalten interstitielles Collagen in wirksamer Weise, jedoch an unterschiedlichen Orten am Molekül; zusätzlich bevorzugen sie auch unterschiedliche Konformationen (Dreifachhelix versus denaturiert oder gespalten). Auf diesen Unterschieden beruht die Fähigkeit dieser beiden Enzymklassen, Collagen in sich ergänzender Art und Weise zu verdauen. Collagenasen der Klasse I (α , β , γ und η) sind Produkte des *colG*-Gens, beginnen die Collagenhydrolyse nahe an den Amino- und Carboxytermini der Dreifachhelix-Domänen und bilden große proteolytische Fragmente. Die Collagenasen der Klasse II (δ , ϵ , und ζ) hingegen sind Produkte des *colH*-Gens, ihre initialen Spaltungsstellen befinden sich im Inneren des Collagenmoleküls und sie bilden kleinere Collagenfragmente. Beide Collagenaseklassen hydrolysieren Gelatine (denaturiertes Collagen) und kleine Collagenpeptide rasch; während jedoch die Klasse II eine höhere Affinität für kleine Collagenfragmente zeigt, spaltet die Klasse I unlösliches

Dreifachhelix-Collagen mit stärkerer Affinität als die Collagenasen der Klasse II. Gemeinsam haben diese Collagenasen eine breite hydrolytische Aktivität gegen Collagen.

Dupuytren'sche Kontraktur

Eine Injektion von Xiapex in einen Dupuytren'schen Strang, der zum größten Teil aus interstitiellem Collagen vom Typ I und III besteht, führt zu einer enzymatischen Spaltung des Strangs.

Peyronie-Krankheit

Die Anzeichen und Symptome der Peyronie-Krankheit werden durch eine Collagen-Plaue verursacht. Eine Injektion von Xiapex in eine Peyronie-Plaue, die zum größten Teil aus Collagen besteht, kann zu einer enzymatischen Spaltung der Plaue führen. Nach dieser Spaltung der Plaue werden die Verkrümmung des Penis und die Beeinträchtigung des Patienten aufgrund der Peyronie-Krankheit verringert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Dupuytren'sche Kontraktur

Die Wirksamkeit von Xiapex (0,58 mg) wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Zulassungsstudien – CORD I (AUX-CC-857) und CORD-II (AUX-CC-859) – bei erwachsenen Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur untersucht. Die Population der Doppelblindstudien bestand aus 409 Patienten, von denen 272 Xiapex (0,58 mg) und 137 Placebo erhielten. Das mittlere Alter lag bei 63 Jahren (Bereich 33 bis 89 Jahre) und 80 % der Patienten waren Männer. Bei Studieneintritt zeigten die Patienten in diesen klinischen Studien: (1) eine Beugekontraktur mit einem tastbaren Strang an mindestens einem Finger (mit Ausnahme des Daumens) von 20° bis 100° in einem MP-Gelenk oder von 20° bis 80° in einem PIP-Gelenk und (2) einen positiven „Tischplattentest“ (Table-Top-Test), definiert als Unfähigkeit, den (die) betroffenen Finger und die Handinnenfläche gleichzeitig flach auf eine Tischplatte zu legen. Der ein ausgewähltes Primärgelenk beeinträchtigende Strang wurde mit bis zu 3 Injektionen à 0,58 mg Xiapex oder Placebo behandelt. Eine Fingerstreckung wurde bei Bedarf ungefähr 24 Stunden nach der Injektion durchgeführt, um die Lösung des Strangs zu erleichtern. Die einzelnen Injektionen wurden in Zeitabständen von ca. 4 Wochen durchgeführt.

Der primäre Endpunkt jeder der beiden Studien war es, den Prozentsatz der Patienten zu bestimmen, bei denen etwa 4 Wochen nach der letzten Injektion für dieses Gelenk eine Verminderung der Kontraktur des gewählten Primärgelenks (MP oder PIP) auf 5° oder weniger von der Normalposition erreicht werden konnte. Zu den weiteren Endpunkten zählten eine Verminderung des Grades der Kontraktur um ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert, die prozentuelle Veränderung im Grad der Kontraktur gegenüber dem Ausgangswert, die Veränderung des Bewegungsumfanges gegenüber dem Ausgangswert, die allgemeine Bewertung der Therapiezufriedenheit durch den Patienten und die allgemeine Bewertung des Schweregrades durch den Arzt.

Xiapex zeigte einen klinisch signifikanten Nutzen im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des Prozentsatzes der Patienten, die ca. 4 Wochen nach der letzten Injektion den primären Endpunkt einer Reduktion der Kontraktur aller behandelten Gelenke (MP plus PIP, nur MP, nur PIP) auf 5° oder weniger erreichten. Bei den Patienten, die im ausgewählten Gelenk eine Kontraktur von 5° oder weniger erreichten, betrug die durchschnittliche Anzahl der Injektionen, die dafür erforderlich waren, in den beiden Studien 1,5 Injektionen pro Strang. Xiapex zeigte auch einen klinisch signifikanten Nutzen im Vergleich zu Placebo bei der Verminderung des Grades der Kontraktur und bei der Verbesserung des Bewegungsumfanges aller behandelten Gelenke (MP plus PIP, nur MP, nur PIP) gegenüber dem Ausgangswert sowie bei der allgemeinen Bewertung der Therapiezufriedenheit durch den Patienten.

Tabelle 3 zeigt die demographischen und Ausgangswertcharakteristika der Studienpopulation, und die Tabellen 4 und 5 zeigen die Ergebnisse für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte, die in den zwei placebokontrollierten Doppelblindstudien CORD I (AUX-CC-857) und CORD II (AUX-CC-859) gemessen wurden.

Tabelle 3:
Demographische Daten und Ausgangswertcharakteristika.
Doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien (CORD I, CORD II).

PARAMETER	Xiapex (n = 249)	Placebo (n = 125)
Alter (Jahre) Mittelwert	62,7	64,2
Alterskategorie (Jahre), n (%)		
< 45	9 (3,6)	5 (4,0)
45 – 54	33 (13,2)	17 (13,6)
55 – 64	103 (41,4)	44 (35,2)
65 – 74	82 (33,0)	40 (32,0)
≥ 75	22 (8,8)	19 (15,2)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	210 (84,3)	91 (72,8)
Weiblich	39 (15,7)	34 (27,2)
Familienanamnese mit Dupuytren´schen Kontraktur, n (%)		
ja	107 (43,0)	62 (49,6)
nein	142 (57,0)	63 (50,4)
Bewertung des Schweregrades durch den Arzt bei Ausgangswert		
leicht	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
mittelschwer	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
schwer	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
keine Angabe ¹	2 (0,8 %)	-

Anmerkung: Umfasst alle Patienten, die zumindest 1 Injektion mit der doppelblinden Studienmedikation (0,58 mg Xiapex oder Placebo) erhalten haben.

¹ Wurden zur Berechnung der Prozentsätze der Ausgangswertbewertung durch den Arzt nicht berücksichtigt – Berechnung erfolgte anhand von n = 247.

Tabelle 4:
Prozentsatz der Patienten, bei denen eine Reduktion der Kontraktur auf 5° oder weniger erreicht wurde (nach letzter Injektion).

BEHANDELTE PRIMÄRGELLENKE	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Alle Gelenke	n = 203^c	n = 103^c	n = 45	n = 21
p-Wert	64,0 %	6,8 %	44,4 %	4,8 %
	<0,001	-	<0,001	-
MP-Gelenke^a	n = 133	n = 69	n = 20	n = 11
p-Wert	76,7 %	7,2 %	65,0 %	9,1 %
	<0,001	-	0,003	-
PIP-Gelenke^b	n = 70	n = 34	n = 25	n = 10
p-Wert	40,0 %	5,9 %	28,0 %	0,0 %
	<0,001	-	0,069	-

^a Metakarpophalangeal-Gelenk; ^b Proximales Interphalangeal-Gelenk;

^c 2 Primärgelenke waren von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen (1 Gelenk aus der Placebo-Gruppe wurde nicht bewertet, und 1 Gelenk aus der mit Xiapex behandelten Gruppe zeigte eine Ausgangswertkontraktur von 0 Grad vor Behandlung).

Tabelle 5:
**Durchschnittliche Verbesserung des Bewegungsumfangs gegenüber dem Ausgangswert
(nach letzter Injektion).**

BEHANDELTE PRIMÄRGELENKE	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Alle Gelenke	n = 203^c	n = 103^c	n = 45	n = 21
Durchschnittlicher Ausgangswert (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Durchschnittlicher Endwert (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Durchschnittliche Erhöhung (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
MP-Gelenke^a	n = 133	n = 69	n = 20	n = 11
Durchschnittlicher Ausgangswert (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Durchschnittlicher Endwert (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Durchschnittliche Erhöhung (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
PIP-Gelenke^b	n = 70	n = 34	n = 25	n = 10
Durchschnittlicher Ausgangswert (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Durchschnittlicher Endwert (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Durchschnittliche Erhöhung (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a Metakarpophalangeal-Gelenk;

^b Proximales Interphalangeal-Gelenk

^c 2 Primärgelenke waren von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen (1 Gelenk aus der Placebo-Gruppe wurde nicht bewertet, und 1 Gelenk aus der mit Xiapex behandelten Gruppe zeigte eine Ausgangswertkontraktur von 0 Grad vor Behandlung).

Alle p-Werte <0,001 für alle Vergleiche zwischen Xiapex und Placebo – mit Ausnahme der PIP-Gelenke in Studie CORD II, die für die statistische Untersuchung aufgrund eines hierarchischen Untersuchungsverfahrens nicht berücksichtigt werden konnten.

Die Ärzte bewerteten die Veränderung des Schweregrads der Kontraktur bei 86 % bzw. 80 % der Patienten in der Xiapex-Gruppe als sehr stark verbessert oder stark verbessert, verglichen mit 3 % bzw. 5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe für die Studien CORD I bzw. CORD II ($p < 0,001$). Anhand der globalen Bewertung der Therapiezufriedenheit des Patienten gaben mehr als 85 % der Patienten in den Studien CORD I und CORD II an, dass sie mit ihrer Behandlung mit Xiapex ziemlich oder sehr zufrieden waren, gegenüber etwa 30 % der mit Placebo behandelten Patienten ($p < 0,001$). Die höhere Patientenzufriedenheit stand auch mit einem verbesserten Bewegungsumfang des Gelenks in Verbindung ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Behandlung mit zwei gleichzeitigen Injektionen

Die Anwendung zweier gleichzeitiger Injektionen von Xiapex in Dupuytren'schen Strängen derselben Hand wurde in der historisch kontrollierten, offenen, multizentrischen klinischen Studie AUX-CC-867 an 715 erwachsenen Patienten (1.450 Xiapex-Injektionen) mit Dupuytren'scher Kontraktur untersucht. Die Fingerstreckungen wurden etwa 24 bis 72 Stunden nach der Injektion durchgeführt.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war eine fixierte Beugekontraktur in der Subgruppe der behandelten Gelenkpaare. Nach der Anwendung von zwei gleichzeitigen Injektionen zu 0,58 mg Xiapex (eine Injektion pro Gelenk) in dieselbe Hand wurde insgesamt eine signifikante durchschnittliche Verbesserung (74,4 %) der fixierten Beugekontraktur zwischen dem Ausgangswert und Tag 31 beobachtet, siehe Tabelle 6.

Die Verbesserung wurde unabhängig vom beteiligten Gelenktyp oder Finger beobachtet (Bereich: 60,5 % bis 83,9 %). Die Verbesserung der gesamten fixierten Beugekontraktur wurde ebenfalls unabhängig vom Zeitpunkt der Fingerstreckung (24, 48 oder 72 Stunden nach der Injektion) mit einer durchschnittlichen Verbesserung an Tag 31 um 75,2 %, 74,8 % bzw. 72,4 % beobachtet. Für alle Subgruppen der behandelten Gelenkpaare wurde an Tag 31 zudem eine Verbesserung im Bewegungsumfang gegenüber dem Ausgangswert festgestellt, siehe Tabelle 6.

Tabelle 6.
Gesamte fixierte Beugekontraktur und Bewegungsumfang nach Anwendung zweier gleichzeitiger Injektionen zu 0,58 mg Xiapex in dieselbe Hand, mITT-Population, Studie AUX-CC-867 (erster Behandlungszyklus)

	Gleicher Finger, 1 MP, 1 PIP (n = 350)	Verschiedene Finger, beide MP (n = 244)	Verschiedene Finger, beide PIP (n = 72)	Verschiedene Finger, 1 MP, 1 PIP (n = 58)	Gesamt (n = 724)
Gesamte FBK (°)					
Ausgangswert, Mittelwert (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Tag 31, Mittelwert (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Veränderung, Mittelwert (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
Prozentuale Veränderung, Mittelwert (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
Gesamt-BU (°)					
Ausgangswert, Mittelwert (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Tag 31, Mittelwert (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Veränderung, Mittelwert (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FBK = Fixierte Beugekontraktur

BU = Bewegungsumfang

Die meisten MP-Gelenke (64,6 %) wurden mit zwei gleichzeitigen Injektionen von Xiapex (eine pro Gelenk) in dieselbe Hand klinisch erfolgreich (Reduktion der Kontraktur auf $\leq 5^\circ$ innerhalb von 30 Tagen) behandelt, verglichen mit 28,6 % der PIP-Gelenke nach einer Einzelinjektion pro betroffenem Gelenk. Der Zeitpunkt der Fingerstreckung nach der Injektion hatte keine Auswirkungen auf die klinische Erfolgsrate für MP- oder PIP-Gelenke. Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Handfunktion, bestimmt anhand des URAM (Unité Rhumatologique des Affections de la Main)-Werts, wurde an Tag 31 (-11,3) und Tag 61 (-12,3) beobachtet.

Langfristige Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurde eine langfristige, behandlungsfreie Follow-up-Studie (Jahr 2 - Jahr 5) durchgeführt (AUX-CC-860), um das Wiederauftreten einer Kontraktur sowie die langfristige Sicherheit bei Patienten zu beurteilen, die in einer vorherigen Phase-III-Studie (offen oder doppelblind mit offener Verlängerung) bis zu 8 Einzelinjektionen von 0,58 mg Xiapex erhalten hatten. Bei Patienten, die nach der ersten Injektion von Xiapex in einer vorherigen klinischen Studie über 5 Jahre beobachtet wurden, sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten. Die meisten während der langfristigen Follow-up-Phase gemeldeten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend, von leichter bis mittelschwerer Intensität und ohne Zusammenhang mit der lokalen Anwendung von Xiapex. Diese Daten unterstützen das langfristige Sicherheitsprofil von Xiapex, da während des 5-jährigen Follow-up-Zeitraums keine neuen Sicherheitsrisiken festgestellt wurden.

Ein Wiederauftreten wurde bewertet an erfolgreich behandelten Gelenken (d. h. die Patienten wiesen bei der Beurteilung an Tag 30 nach der letzten Injektion von Xiapex in einer vorherigen Studie eine Reduktion der Kontraktur auf 5° oder weniger auf) und entweder definiert als die Zunahme einer Gelenkkontraktur um mindestens 20° bei gleichzeitigem Vorliegen eines tastbaren Strangs, oder als medizinische oder chirurgische Intervention an diesem Gelenk, primär um eine neue oder sich

verschlechternde Dupuytren'sche Kontraktur in diesem Gelenk zu beheben. Die Daten zu den langfristigen Rezidivraten nach erfolgreicher Behandlung mit XIAPEX sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7.
Langfristige Rezidivraten für Gelenke nach erfolgreicher Behandlung mit XIAPEX

Follow-up-Intervall (Tage)	N (%) Gelenke in jedem Intervall ^a	N (%) Gelenke mit Rezidiv in jedem Intervall ^b	Kumulierte nominale Rezidive nach Gelenktyp (%)		Kumulierte nominale Rezidivrate (%) ^c	Nominale Veränderung der Rezidivrate gegenüber dem Vorjahr (%)
			MP	PIP		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1.095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1.096-1.460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1.461-1.825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1.825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^a Ein Gelenk wurde als „in einem Intervall“ betrachtet, wenn die Dauer der Bewertung in das Intervall fiel. Die Dauer der Bewertung begann am Tag des Erfolgs (Besuch nach der letzten Injektion, bei der die Messung 0° bis 5° erstmals dokumentiert wurde). Die Dauer der Bewertung endete mit der letzten verfügbaren Messung oder am Tag der medizinischen Intervention für Gelenke ohne Rezidiv und am Tag des Wiederauftretens für Gelenke mit Rezidiv.

^b Ein rezidiviertes Gelenk war definitionsgemäß ein Gelenk, bei dem der Prüfarzt eine Verschlechterung einer Dupuytren'schen Kontraktur aufgrund eines tastbaren Strangs feststellte. Als Tag des Wiederauftretens galt der Besuch, bei dem über das Wiederauftreten berichtet wurde, oder der Tag der Intervention, falls ein Gelenk wegen einer sich verschlechternden Dupuytren'schen Kontraktur behandelt wurde. Im Fall von Gelenken, bei denen in einer früheren Studie über ein Wiederauftreten berichtet wurde, galt der erste Besuch mit Messung einer fixierten Beugekontraktur von 20° oder größer nach dem gemeldeten Rezidiv als Tag des Wiederauftretens.

^c Die nominale Rezidivrate entsprach der Gesamtanzahl der Rezidive, die vor dem letzten Tag des Intervalls aufgetreten waren, geteilt durch die Gesamtanzahl der Gelenke ($\times 100$).

Erneute Behandlung wiederauftretender Kontrakturen

Die Studie AUX-CC-862 wurde mit Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur durchgeführt, die eine erneute Kontraktur in einem Gelenk hatten, das in einer früheren klinischen Studie erfolgreich mit Xiapex behandelt worden war. Bei den Probanden, die erneut mit Xiapex behandelt wurden, traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren nicht schwerwiegend, von leichter bis mittelschwerer Intensität und standen im Zusammenhang mit der lokalen Anwendung von Xiapex oder mit der Fingerstreckung, die die Lösung des Strangs erleichtern soll. Die klinische Wirksamkeit in Studie AUX-CC-862 war mit der in den Studien CORD I und CORD II berichteten vergleichbar. In Studie AUX-CC-862 stellte sich nach erneuter Behandlung mit bis zu drei Xiapex-Injektionen bei 64,5 % der erneut behandelten MP-Gelenke und 45,0 % der erneut behandelten PIP-Gelenke ein klinischer Erfolg ein.

In der Studie AUX-CC-862 wurden 150 positive Proben für Antikörper gegen AUX-I und 149 positive Proben für Antikörper gegen AUX-II auf eine mögliche Kreuzreaktivität mit der humanen MMP-1, -2, -3, -8 bzw. -13 getestet. Die Ergebnisse zeigten keine Kreuzreaktivität bei den fünf getesteten MMP.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xiapex eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Peyronie-Krankheit

Die Wirksamkeit von Xiapex wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien – Studie 1 (AUX-CC-803) und Studie 2 (AUX-CC-804) – bei erwachsenen Männern mit Peyronie-Krankheit untersucht. Die Population der Doppelblindstudien bestand aus 832 männlichen Patienten, von denen 551 Patienten Xiapex und 281 Placebo erhielten. Das mediane Alter lag bei 58 Jahren (Bereich 23 bis 84 Jahre). Bei Studieneintritt mussten die Patienten eine Verkrümmung des Penis von mindestens 30 Grad in der stabilen Phase der Peyronie-Krankheit aufweisen. Patienten wurden bei einer ventral ausgerichteten Verkrümmung, einer isolierten sanduhrförmigen Deformation oder einer verkalkten Plaque, welche die Injektionsmethode hätte behindern können, ausgeschlossen. Zu Studienbeginn trat entweder kein Penisschmerz auf oder dieser war bei den meisten Patienten (98 %) von leichter Ausprägung.

In diesen Studien wurden den Patienten in bis zu 4 Behandlungszyklen Xiapex oder Placebo verabreicht (Wochen 0, 6, 12, 18), gefolgt von einer behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode (Wochen 24-52). In jedem Behandlungszyklus wurden zwei Injektionen Xiapex (0,58 mg) oder zwei Injektionen Placebo im Abstand von 1 bis 3 Tagen verabreicht. Eine Penis-Modellierungsprozedur wurde bei den Patienten im Studienzentrum 1 bis 3 Tage nach der zweiten Injektion des Zyklus durchgeführt. Der Behandlungszyklus wurde bis zu drei weitere Male in Intervallen von ungefähr sechs Wochen wiederholt, mit einem Maximum von insgesamt 8 Injektionsvorgängen und insgesamt 4 Modellierungsprozeduren. Darüber hinaus wurden die Patienten angewiesen, über einen Zeitraum von sechs Wochen nach jedem Behandlungszyklus die Penismodellierung zu Hause durchzuführen.

In den Studien 1 und 2 waren die gemeinsamen primären Endpunkte:

- die prozentuelle Veränderung der Penisverkrümmung zwischen Studienbeginn und Woche 52 **und**
- die Veränderung hinsichtlich der Beeinträchtigung gemäß dem Fragebogen zur Peyronie-Krankheit (PDQ) zwischen Studienbeginn und Woche 52.

Der Beeinträchtigungswert ist aus den folgenden, vom Patienten berichteten Ereignissen zusammengesetzt: Besorgnis hinsichtlich Erektionsschmerzen, Erscheinungsbild der Erektion und Auswirkung der Peyronie-Krankheit auf Geschlechtsverkehr und Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs.

Die Behandlung mit Xiapex führte bei Patienten mit der Peyronie-Krankheit zu einer signifikanten Verbesserung der Penisverkrümmung im Vergleich zu Placebo (Tabelle 9). Die Verbesserung der Verkrümmung war numerisch gesehen vergleichbar zwischen Patienten mit einer Krümmung zu Studienbeginn von 30 bis 60 Grad und solchen mit einer Verkrümmung von 61 bis 90 Grad.

Xiapex führte zu einer signifikanten Verringerung der von Patienten berichteten Beeinträchtigung im Zusammenhang mit der Peyronie-Krankheit im Vergleich zu Placebo (Tabelle 10). Die Abnahme des Beeinträchtigungswerts war numerisch gesehen vergleichbar zwischen Patientengruppen, die entsprechend dem Ausmaß der Verkrümmung zu Studienbeginn stratifiziert worden waren (30 bis 60 Grad und 61 bis 90 Grad).

Tabelle 8 zeigt die Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn der Studienpopulation, und die Tabellen 9-10 zeigen die Ergebnisse für die gemeinsamen primären Wirksamkeitsendpunkte, die in den beiden placebokontrollierten Doppelblindstudien AUX-CC-803 und AUX-CC-804 gemessen wurden.

Tabelle 8: Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn von Patienten^a mit Peyronie-Krankheit (PD)

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX n = 277	Placebo n = 140	XIAPEX n = 274	Placebo n = 141
Mittleres Alter (Jahre) (Min-Max)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Mittlere Dauer der PD (Jahre) (Min-Max)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Mittlere Penisverkrümmung (Grad) (Min-Max)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Fragebogen zur Peyronie-Krankheit (PDQ) ^b , – Mittlerer Beeinträchtigungswert der PD, berichtet von Patienten (Bereich: 0-16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Anamnese mit Erektionsstörungen n (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Probanden stammten aus der ITT-Population und erhielten mindestens eine Dosis des Prüfmedikaments in Studie 1 oder 2

^b Für jede PDQ-Beurteilung war erforderlich, dass die Probanden in den 3 Monaten vor der Beurteilung vaginalen Geschlechtsverkehr hatten

^c Höhere Werte bedeuten schlimmere Symptome

Tabelle 9: Mittlere prozentuelle Veränderung der Penisverkrümmung zwischen Studienbeginn und Woche 52 - Studien 1 und 2

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX n = 199	Placebo n = 104	XIAPEX n = 202	Placebo n = 107
Mittelwert zu Studienbeginn (Grad)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Mittlere prozentuelle Veränderung ^a	-35,0 %	-17,8 %	-33,2 %	-21,8 %
Behandlungsunterschied (95%-KI)	-17,2 % ^b (-26,7 %; -7,6 %)		-11,4 % ^b (-19,5 %; -3,3 %)	

^a Mittlere prozentuelle Veränderung, Behandlungsunterschied, 95%-KI und p-Wert basierten auf einem ANOVA-Modell mit Faktoren für Behandlung, Stratum der Penisverkrümmung zu Studienbeginn und deren Wechselwirkung und Anwendung der Last Observation Carried Forward (LOCF) in der modifizierten Intent-To-Treat(mITT)-Population. Die mITT-Population war definiert als alle randomisierten Probanden, bei denen sowohl eine Messung der Penisverkrümmung als auch eine PDQ-Beurteilung zu Studienbeginn und zu einem oder mehreren späteren Zeitpunkten vorgenommen worden waren.

^b p-Wert < 0,01

Tabelle 10: Mittlere Veränderung des Beeinträchtigungswerts der Peyronie-Krankheit zwischen Studienbeginn und Woche 52 - Studien 1 und 2

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX n = 199	Placebo n = 104	XIAPEX n = 202	Placebo n = 107
Mittelwert zu Studienbeginn	7,5	7,4	7,4	8,2
Mittlere Veränderung ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Behandlungsunterschied (95%-KI)	-1,2 ^b (-2,4; -0,03)		-1,1 ^b (-2,1; -0,002)	

^a Mittlere Veränderung, Behandlungsunterschied, 95%-KI und p-Wert basierten alle auf einem ANOVA-Modell mit Faktoren für Behandlung, Stratum der Penisverkrümmung zu Studienbeginn und deren Wechselwirkung und Anwendung der Last Observation Carried Forward (LOCF) in der modifizierten Intent-To-Treat(mITT)-Population. Die mITT-Population war definiert als alle randomisierten Probanden, bei denen sowohl eine Messung der Penisverkrümmung als auch eine PDQ-Beurteilung zu Studienbeginn und zu einem oder mehreren späteren Zeitpunkten vorgenommen worden waren.

^b p-Wert < 0,05.

In klinischen Studien wurde Xiapex bei der Behandlung der Peyronie-Krankheit nicht mit einer Verkürzung der Penislänge in Verbindung gebracht.

In der offenen Phase-III-Studie AUX-CC-806 wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Xiapex untersucht. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie die Behandlungsschemata und die gemeinsamen primären Wirksamkeitsendpunkte waren dieselben wie in den Zulassungsstudien AUX-CC-803 und AUX-CC-804. Die Patienten wurden jedoch bis zu 36 Wochen lang beobachtet. Es wurden insgesamt 189 Patienten in die Studie aufgenommen und mit Xiapex behandelt. Alle Patienten hatten an den Studien AUX-CC-803 oder AUX-CC-804 teilgenommen und diese abgeschlossen. In diesen Studien hatten die Patienten Placebo erhalten.

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 60 Jahre und lag zwischen 33 und 77 Jahren. Die mediane Krankheitsdauer betrug 4,9 Jahre (Bereich: 2,0 bis 27,9 Jahre). Eine Erektionsstörung wurde von 52,9 % der Patienten berichtet, und 27,5 % der Patienten berichteten von einer früheren Penisverletzung.

Die Tabellen 11 und 12 zeigen die Ergebnisse der in der offenen Phase-III-Studie AUX-CC-806 bestimmten gemeinsamen primären Wirksamkeitsendpunkte.

Tabelle 11: Mittlere prozentuelle Veränderung der Penisverkrümmung zwischen Studienbeginn und Woche 36 (LOCF) (mITT*-Population) – Studie AUX-CC-806

	Xiapex n = 126
Ausgangswert	
Mittelwert (SD)	46,9 (12,00)
Min, Max	30, 85
Woche 36 (LOCF)	
Mittelwert (SD)	29,9 (15,56)
Min, Max	0, 80
% Veränderung gegenüber Ausgangswert	
Mittelwert (SD)	-36,3 (30,72)
Min, Max	-100, 100
95%-KI für den Mittelwert**	-41,6, -30,9

*Die mITT-Population war definiert als alle randomisierten Probanden, bei denen sowohl eine Messung der Penisverkrümmung als auch eine PDQ-Beurteilung zu Studienbeginn und zu einem oder mehreren späteren Zeitpunkten vorgenommen worden waren.

**Da das 95%-KI für den Mittelwert den Wert Null nicht enthält, wurde die prozentuelle Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als statistisch signifikant betrachtet.

Tabelle 12: Mittlere Veränderung des Beeinträchtigungswerts der Peyronie-Krankheit zwischen Studienbeginn und Woche 36 (LOCF) (mITT*-Population) – Studie AUX-CC-806

	Xiapex n = 126
Ausgangswert	
Mittelwert (SD)	6,3 (3,60)
Min, Max	1, 15
Woche 36 (LOCF)	
Mittelwert (SD)	3,9 (3,65)
Min, Max	0, 16
Veränderung gegenüber Ausgangswert	
Mittelwert (SD)	-2,4 (3,34)
Min, Max	-12, 7
95%-KI für den Mittelwert**	-3,0, -1,8

*Die mITT-Population war definiert als alle randomisierten Probanden, bei denen sowohl eine Messung der Penisverkrümmung als auch eine PDQ-Beurteilung zu Studienbeginn und zu einem oder mehreren späteren Zeitpunkten vorgenommen worden waren.

**Da das 95%-KI für den Mittelwert den Wert Null nicht enthält, wurde die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als statistisch signifikant betrachtet.

Im Rahmen einer explorativen Analyse füllten weibliche Sexualpartner beim Screeningbesuch und in Woche 36 zwei Fragebögen aus: den PDQ für weibliche Sexualpartner (eine angepasste Version der Bereiche Beeinträchtigung durch die Peyronie-Krankheit und psychologische Symptome des PDQ für Männer, mit Werten von 0-12) und den Fragebogen zur weiblichen Sexualfunktion (*Female Sexual Function Index* [FSFI] mit einer Skala von 2-36, wobei ein höherer Wert eine bessere Sexualfunktion anzeigt). An der Studie nahmen insgesamt 30 Partnerinnen teil. Der Mittelwert (SD) beim PDQ für weibliche Sexualpartner betrug zu Studienbeginn 4,7 (3,61) und in Woche 36 2,7 (3,06), d. h. der Wert hatte sich gegenüber dem Studienbeginn um -2,0 Punkte geändert. Der Mittelwert (SD) beim FSFI betrug zu Studienbeginn 20,56 (10,08) und in Woche 36 26,72 (7,73), eine Änderung gegenüber dem Studienbeginn um 7,54 Punkte.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xiapex eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der Peyronie-Krankheit gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der Anwendung entweder einer 0,58 mg-Einzeldosis von Xiapex bei 16 Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur oder zweier gleichzeitig verabreichter Injektionen von 0,58 mg Xiapex in dieselbe Hand bei 12 Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur wurden in der Zeit von 5 Minuten bis 30 Tage nach der Injektion keine quantifizierbaren Konzentrationen von Xiapex im Plasma festgestellt.

Nach jeder von zwei intraläsionalen Anwendungen von Xiapex (0,58 mg), die 24 Stunden auseinanderlagen, in die Penis-Plaques von 19 Patienten mit Peyronie-Krankheit waren die Plasmaspiegel von AUX-I und AUX-II bei Patienten mit quantifizierbaren Spiegeln (82 % für AUX-I und 40 % für AUX-II) sehr niedrig und von kurzer Dauer. Die individuellen maximalen Plasmakonzentrationen von AUX-I und AUX-II waren < 29 ng/ml bzw. < 71 ng/ml. 30 Minuten nach der Dosierung lagen alle Plasmaspiegel unter den Nachweisgrenzen. Es gab keine Hinweise auf eine Akkumulation nach zwei aufeinanderfolgenden Xiapex-Injektionen, die im Abstand von 24 Stunden verabreicht wurden. Bei keinem Patienten konnten 15 Minuten nach der Modellierung der Plaque an Tag 3 (d. h. 24 Stunden nach Injektion 2 an Tag 2) quantifizierbare Plasmaspiegel nachgewiesen werden.

Verteilung

Es gibt bisher aus den klinischen Studien mit Xiapex bei Anwendung als lokale Injektion in einen Dupuytren'schen Strang oder eine Peyronie-Plaque keine Hinweise auf eine systemische Toxizität.

Biotransformation

Da Xiapex kein Substrat für Cytochrom P450 oder andere Arzneimittel-metabolisierende Enzymsysteme ist und keine aktiven Metaboliten zu erwarten sind, wurden keine Studien zur Metabolisierung durchgeführt.

Elimination

Es wurden keine formellen Studien zur Elimination durchgeführt. Bei Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur liegt nach einer einzelnen Xiapex-Injektion keine quantifizierbare systemische Exposition vor und bei Patienten mit Peyronie-Krankheit kommt es lediglich zu einer minimalen und kurzfristigen systemischen Exposition.

Spezielle Patientenpopulationen

Es ist keine Dosisanpassung bei speziellen Patientengruppen, z. B. älteren Patienten, Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung, oder nach Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Xiapex wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren nicht untersucht und es liegen daher auch keine pharmakokinetischen Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

In einer Studie mit einer Einzeldosis-Phase oder einer 61-tägigen Phase mit wiederholter Gabe (3-mal pro Woche alle 3 Wochen über 3 Zyklen hinweg) zur Verabreichung der Collagenase aus *Clostridium*

histolyticum in den Penis gab es bei Hunden bei Expositionen, die unter oder gleich der empfohlenen maximalen Dosis beim Menschen auf der Basis mg/m² lagen, keine Hinweise einer systemischen Toxizität.

Reproduktionstoxizität

Wenn Xiapex jeden 2. Tag intravenös an männliche und weibliche Ratten vor der Kohabitation und während der Paarung und Implantation verabreicht wurde, wurden bei intravenösen Dosen von bis zu 0,13 mg/Dosis (etwa das 11-Fache der Humandosis auf mg/m²-Basis) keine Wirkungen auf Östruszyklus, Tubentransport, Implantation und Präimplantationsentwicklung und/oder Libido oder epididymale Spermareifung festgestellt. Es zeigten sich keine unerwünschten Wirkungen auf die frühe embryonale Entwicklung (d. h. kein Hinweis auf eine Teratogenität) bei Ratten. Bei dieser Studie wurde mit keiner Dosierung eine systemische Toxizität beobachtet.

Mutagenität

Bei *Salmonella typhimurium* (AMES-Test) war die Collagenase aus *Clostridium histolyticum* nicht mutagen, und sowohl in einem Mikronukleus-Assay *in vivo* bei Mäusen als auch in einem Chromosomenaberrationstest *in vitro* an humanen Lymphozyten nicht klastogen.

Karzinogenität

Es wurden mit Xiapex keine 2-jährigen Standard-Bioassays bei Nagetieren durchgeführt. Das kanzerogene Risiko ist daher nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Sucrose

Trometamol

Salzsäure 2,4 % (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel

Calciumchlorid-Dihydrat

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Rekonstituiertes Xiapex kann bei normaler Raumtemperatur (20–25°C) bis zu 1 Stunde oder im Kühlschrank (2–8°C) bis zu 4 Stunden vor der Anwendung aufbewahrt werden. Bei gekühlter Aufbewahrung muss die rekonstituierte Lösung vor der Anwendung in etwa 15 Minuten wieder auf normale Raumtemperatur (20–25°C) gebracht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2–8°C).
Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Xiapex Pulver ist in einer Klarglas-Durchstechflasche (3 ml, Glastyp I) mit Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und abnehmbarer Verschlusskappe (Polypropylen) erhältlich.

Lösungsmittel: 3 ml Lösung in einer Klarglas-Durchstechflasche (5 ml, Glastyp I) mit Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und abnehmbaren Verschlusskappe (Polypropylen).

Packung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anleitung für die Anwendung und Handhabung

Vorbereitung – Rekonstitution

Die Durchstechflasche mit Xiapex und die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung müssen gekühlt aufbewahrt werden. Vor der Anwendung müssen die Durchstechflasche mit Xiapex und die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel zur Rekonstitution aus dem Kühlschrank entnommen und für mindestens 15 Minuten, aber nicht länger als 60 Minuten bei normaler Raumtemperatur stehen gelassen werden. Jede Durchstechflasche von Xiapex und des sterilen Lösungsmittels zur Rekonstitution darf nur für eine einzelne Injektion verwendet werden. Werden bei einem Behandlungsbesuch zwei Stränge in betroffenen Gelenken derselben Hand behandelt, sind für jede Rekonstitution und Injektion eigene Durchstechflaschen und Spritzen zu verwenden.

Die Rekonstitution muss unter Anwendung einer aseptischen Methode wie folgt erfolgen:

1. Dupuytren'sche Kontraktur: Es sollte eine nochmalige Bestätigung des zu behandelnden Gelenks (MP oder PIP) erfolgen, da das für die Rekonstitution benötigte Volumen des Lösungsmittels sich nach der Art des Gelenks richtet (für ein PIP-Gelenk ist ein geringeres Volumen für die Injektion erforderlich).
Peyronie-Krankheit: Der zu behandelnde Bereich sollte bestimmt und mit einem chirurgischen Markierstift auf dem erigierten Penis markiert werden.
2. Die Plastikverschlüsse sind von beiden Durchstechflaschen abzunehmen. Die Gummistopfen und die umliegenden Oberflächen an der Durchstechflasche mit Xiapex und an der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel sind mit sterilem Alkohol abzutupfen (es darf kein anderes Antiseptikum verwendet werden).
3. Zur Rekonstitution darf nur das beiliegende Lösungsmittel verwendet werden, es enthält Calcium, welches für die Aktivität von Xiapex benötigt wird. Die entsprechende Menge des Lösungsmittels ist mit einer sterilen Spritze mit Graduierungen zu jeweils 0,01 ml zu entnehmen, um so folgendes Volumen zu erhalten:

Tabelle 13: Zur Anwendung benötigtes Volumen

Behandlungsbereich	Zur Rekonstitution benötigtes Lösungsmittel	Injektionsvolumen der zu verabreichenden Xiapex-Dosis (0,58 mg)†
Dupuytren'sche MP-Gelenke	0,39 ml	0,25 ml
Dupuytren'sche PIP-Gelenke	0,31 ml	0,20 ml
Peyronie-Plaques	0,39 ml	0,25 ml

†Hinweis: Das Injektionsvolumen einer zu verabreichenden Dosis von 0,58 mg ist geringer als das zur Rekonstitution verwendete Gesamtvolumen des Lösungsmittels.

4. Das Lösungsmittel ist langsam an die Seiten der Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver von Xiapex zu injizieren. Die Durchstechflasche mit der Lösung darf nicht umgedreht oder geschüttelt werden. Die Lösung ist langsam zu schwenken, um sicherzustellen, dass das gesamte lyophilisierte Pulver vollständig gelöst wird. Die zur Rekonstitution verwendete Spritze und Nadel ist danach abzunehmen und zu entsorgen.
5. Die Lösung ist vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell zu überprüfen. Die rekonstituierte Lösung von Xiapex muss klar sein. Falls die Lösung Partikel enthält oder trüb oder verfärbt ist, darf sie nicht injiziert werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/671/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Februar 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Januar 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Auxilium Pharmaceuticals, LLC
102 Witmer Road, Horsham, PA 19044.
USA

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Schweiz

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Schweden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass alle Ärzte, von denen zu erwarten ist, dass sie Xiapex verschreiben/anwenden, entsprechend in der richtigen Anwendung des Arzneimittels geschult sind und entsprechende Erfahrung bei der Diagnose und Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur und Peyronie-Krankheit aufweisen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in Abstimmung mit den zuständigen Behörden in den Mitgliedsstaaten vor der Markteinführung ein Schulungsprogramm für Ärzte einzurichten und umzusetzen, das eine sichere Positionierung der Injektion sicherstellt, um so die Möglichkeit von injektionsbedingten unerwünschten Ereignissen auf ein Minimum zu reduzieren, und über die erwarteten und potenziellen Risiken in Verbindung mit der Behandlung informiert.

Das Schulungsprogramm für Ärzte soll die folgenden wichtigen Komponenten umfassen:

- Injektionstechnik und Dosierungsintervall
 - Die entsprechend zu verwendenden Volumina für die Rekonstitution und die Injektion unter Berücksichtigung der Unterschiede für Metakarpophalangeal (MP)- bzw. proximale Interphalangeal (PIP)-Gelenke einer Dupuytren'schen Kontraktur und der Peyronie-Plaue.
 - Erkennung und Behandlung von schweren immunvermittelten Reaktionen einschließlich Anaphylaxie
 - Information zum Blutungsrisiko bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen einschließlich solcher, die gleichzeitig eine Antikoagulationstherapie erhalten
 - Information über das potenzielle Risiko einer Kreuzreaktivität für Matrixmetalloproteinasen (MMP) einschließlich Entwicklung eines muskuloskeletalen Syndroms und Verschlechterung/Auftreten von Autoimmunerkrankungen
 - Erinnerung an die Notwendigkeit, unerwünschte Ereignisse einschließlich Medikationsfehler zu melden
 - Notwendigkeit, den Patienten über die Zeichen und Symptome in Verbindung mit der Behandlung aufzuklären und den Patienten zu informieren, wann eine ärztliche Beratung einzuholen ist
 - Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Gebrauchsinformation
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xiapex 0,9 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum*

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,9 mg mikrobielle Collagenase.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: enthält Sucrose, Trometamol, Salzsäure 2,4 %
Lösungsmittel: enthält Calciumchloriddihydrat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intraläsionalen Anwendung.

Vor der Anwendung mit dem entsprechenden Volumen rekonstituieren.
Packungsbeilage beachten.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/671/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett für Durchstechflasche mit Xiapex-Pulver

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Xiapex 0,9 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum*
Zur intraläsionalen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett für Durchstechflasche mit Lösungsmittel zur Verwendung mit Xiapex

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Xiapex

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

XIAPEX 0,9 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum*

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xiapex und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xiapex beachten?
3. Wie wird Xiapex angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xiapex aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xiapex und wofür wird es angewendet?

Xiapex wird zur Behandlung von zwei verschiedenen Erkrankungen angewendet: **Dupuytren'sche Kontraktur bei erwachsenen Patienten mit einem tastbaren Strang** und **Peyronie-Krankheit bei erwachsenen Männern**.

• Dupuytren'sche Kontraktur

Dies ist eine Krankheit, bei der sich Ihr(e) Finger nach innen krümmt (krümmen). Diese Krümmung oder Beugung nennt man Kontraktur, und sie wird durch die abnormale Bildung eines kollagenhaltigen Strangs unter der Haut verursacht. Bei vielen Menschen verursacht eine solche Kontraktur erhebliche Schwierigkeiten bei Alltagsaktivitäten und alltäglichen Verrichtungen wie etwa beim Lenken von Fahrzeugen, beim Händeschütteln, bei sportlichen Aktivitäten, beim Öffnen von Dosen und Behältnissen, beim Maschineschreiben oder beim Halten von Gegenständen.

• Peyronie-Krankheit

Dies ist eine Erkrankung, bei der erwachsene Männer eine fühlbare „Plaque“ in ihrem Penis sowie eine Penisverkrümmung haben. Die Krankheit kann zu einer veränderten Form des erigierten Penis führen, da es innerhalb der dehnfähigen Fasern des Penis zu einer ungewöhnlichen Ansammlung von Narbengewebe, auch als Plaque bekannt, kommen kann. Die Plaque kann die Fähigkeit, eine gerade Erektion zu bekommen, beeinträchtigen, da die Plaque sich nicht so stark ausdehnt wie der restliche Penis. Bei Männern mit der Peyronie-Krankheit kann es zu einer Erektion kommen, die gekrümmt oder gebogen aussieht.

Der Wirkstoff in Xiapex ist mikrobielle Collagenase. Diese Collagenase wird mithilfe des Mikroorganismus *Clostridium histolyticum* produziert. Xiapex wird von Ihrem Arzt in den Strang in Ihrem Finger/Ihrer Hand oder in die Plaque in Ihrem Penis injiziert und wirkt, indem es das Kollagen im Strang oder der Plaque zersetzt.

Bei der Dupuytren'schen Krankheit baut Xiapex das Kollagen ab, das den Strang bildet, und beseitigt so die Krümmung ganz oder teilweise, wodurch Sie Ihre(n) Finger besser geradestrecken können.

Bei der Peyronie-Krankheit baut Xiapex das Kollagen in der Plaque ab, welche die gekrümmte Form Ihres erigierten Penis bewirkt. Dies kann dazu beitragen, dass die zuvor gekrümmte Erektion wieder gerader wird und Sie sich durch Ihre Krankheit weniger beeinträchtigt fühlen. Wie stark die Krümmung zurückgeht, ist bei jedem Patienten unterschiedlich.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xiapex beachten?

Xiapex darf bei Ihnen nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen mikrobielle Collagenase oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei der Peyronie-Krankheit die Behandlung Ihrer Plaque auch die Harnröhre (die Urethra) mit einbezieht.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Xiapex bei Ihnen angewendet wird.

Allergische Reaktionen

Bei Patienten, die Xiapex erhalten, können schwere allergische Reaktionen auftreten, da das Arzneimittel Proteine enthält, die der menschliche Körper nicht kennt.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen nach einer Injektion von Xiapex eines der folgenden Symptome einer allergischen Reaktion auftritt:

- Quaddeln
- Schwellung im Gesicht
- Atemprobleme
- Brustschmerzen

Die Möglichkeit einer schwerwiegenden allergischen Reaktion oder die Entstehung eines muskuloskeletalen Syndroms bei wiederholter Anwendung von Xiapex kann nicht ausgeschlossen werden. Zu den Symptomen eines muskuloskeletalen Syndroms könnten Gelenk- oder Muskelschmerzen, Schultersteifheit, Schwellung der Hand, Handflächenfibrose und Verdickung oder Knötchenbildung an Sehnen zählen. Wenn Sie solche Symptome bei sich feststellen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, achten Sie bitte darauf, dass Ihr Arzt Bescheid weiß:

- falls Sie schon einmal eine allergische Reaktion bei einer früheren Injektion von Xiapex hatten.
- falls Sie eine Krankengeschichte mit Problemen bei der normalen Blutgerinnung haben oder falls Sie Arzneimittel zur Kontrolle der Blutgerinnung (mit der Bezeichnung „Antikoagulantien“) anwenden.
- falls Sie derzeit Antikoagulantien verwenden, darf Xiapex innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Gabe dieser Antikoagulantien bei Ihnen nicht angewendet werden. Eine Ausnahme ist die Anwendung von Acetylsalicylsäure (eine Substanz, die in vielen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung enthalten ist), die in einer täglichen Dosis von bis zu 150 mg eingenommen werden kann.

Wenn bei Ihnen eine Dupuytren'sche Kontraktur behandelt wird

Dieses Arzneimittel darf nur von Ihrem Arzt in den Collagenstrang in Ihrer Hand injiziert werden. Ihr Arzt wird darauf achten, eine Injektion in Sehnen, Nerven oder Blutgefäße zu vermeiden. Eine fälschliche Injektion in Sehnen, Nerven oder Blutgefäße kann zu einer Blutung oder Verletzung und zu möglichen dauerhaften Schäden an diesen Strukturen führen. Falls der zu behandelnde Strang an der Haut anhaftet, besteht für Sie ein höheres Risiko, dass die Haut während der Fingerstreckung nach der Injektion von Xiapex aufreißt oder aufbricht.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie früher schon einmal Xiapex erhalten haben oder darüber nachdenken, es zur Behandlung einer Erkrankung namens Peyronie-Krankheit zu erhalten. Diese Erkrankung betrifft erwachsene Männer, die eine fühlbare Plaque sowie eine Penisverkrümmung haben.

Wenn bei Ihnen eine Peyronie-Krankheit behandelt wird

Dieses Arzneimittel darf nur von Ihrem Arzt in die Plaque in Ihrem Penis injiziert werden.

Penisbruch (Schwellkörperruptur) oder andere schwerwiegende Schäden/Verletzungen am Penis

Die Injektion von Xiapex kann zu Schäden an den Röhren in Ihrem Penis führen, die Schwellkörper genannt werden. Nach der Behandlung mit Xiapex kann eine dieser Röhren während einer Erektion brechen. Dies wird Schwellkörperruptur oder Penisbruch genannt.

Nach der Behandlung mit Xiapex können auch Blutgefäße in Ihrem Penis brechen, was zu einer Ansammlung von Blut unterhalb der Haut führt (dies wird Hämatom genannt).

Folgendes können Symptome eines Penisbruchs (Schwellkörperruptur) oder anderer schwerwiegender Schäden/Verletzungen an Ihrem Penis sein:

- ein knackendes Geräusch oder Gefühl im erigierten Penis
- die Erektion kann plötzlich nicht mehr aufrechterhalten werden
- Schmerzen im Penis
- violetter Bluterguss und Anschwellen des Penis
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen oder Blut im Urin

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der oben aufgelisteten Symptome eines Penisbruchs oder schwerwiegender Schäden/Verletzungen an Ihrem Penis auftreten, da dies einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen kann.

Nach der zweiten Injektion eines Behandlungszyklus mit Xiapex und nach Abklingen von Schmerzen und Schwellungen **dürfen Sie mindestens 2 Wochen lang keinen Geschlechtsverkehr haben oder andere sexuelle Aktivitäten ausführen.**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schon früher einmal Xiapex erhalten haben oder darüber nachdenken, es zur Behandlung einer Erkrankung namens Dupuytren'sche Kontraktur zu erhalten. Bei dieser Erkrankung bildet sich ein Strang im Gewebe der Handinnenfläche, was dazu führt, dass sich ein oder mehrere Finger in Richtung der Handinnenfläche krümmen und nicht gestreckt werden können.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Verwendung von Xiapex bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren bei der Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur oder der Peyronie-Krankheit.

Anwendung von Xiapex zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Hierzu gehören auch solche zur Kontrolle der Blutgerinnung (mit der Bezeichnung Antikoagulanzen), Anthrachinonderivate, bestimmte Antibiotika (Tetracycline und Anthracycline/Chinolone) zur Behandlung von Infektionen. Es sind keine Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln gegen erektile Dysfunktion und der Behandlung mit Xiapex bekannt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dupuytren'sche Kontraktur

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Xiapex bei schwangeren Frauen. Eine Anwendung von Xiapex während der Schwangerschaft wird daher nicht empfohlen und die Behandlung sollte bis nach der Schwangerschaft aufgeschoben werden.

Da es keine Erfahrungen zur Anwendung von Xiapex bei stillenden Frauen gibt, wird die Anwendung von Xiapex während der Stillzeit nicht empfohlen.

Peyronie-Krankheit

Diese Erkrankung tritt bei Frauen nicht auf.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie unmittelbar nach einer Injektion von Xiapex Schwindel, Taubheitsgefühl oder veränderte Sinneswahrnehmung und Kopfschmerzen bemerken, müssen Sie möglicherweise gefährliche Tätigkeiten wie das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen so lange vermeiden, bis diese Wirkungen wieder abgeklungen sind oder Ihr Arzt Ihnen dies wieder erlaubt.

Schwellungen und Schmerzen können die Benutzung der behandelten Hand bei der Dupuytren'schen Krankheit beeinträchtigen.

Xiapex enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Xiapex angewendet?

Diese Behandlung darf Ihnen nur von einem Arzt gegeben werden, der in der richtigen Anwendung von Xiapex geschult ist und Erfahrung bei der Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur oder der Peyronie-Krankheit hat.

Sie werden Xiapex als Injektion direkt in den Bereich erhalten, der für die Krümmung Ihres Fingers/Penis verantwortlich ist (intralesionale Injektion). Ihr Arzt wird Ihnen alle Injektionen mit Xiapex verabreichen.

Die empfohlene Dosis des Ihnen verschriebenen Arzneimittels beträgt 0,58 mg.

• Dupuytren'sche Kontraktur

Das Gesamtvolumen der Injektion hängt vom behandelten Gelenk ab. Ihr Arzt wird mit Sorgfalt eine Stelle auswählen, an der der Collagenstrang am besten zugänglich ist, und wird die Injektion in den Strang verabreichen.

Nach der Injektion wird Ihr Arzt an Ihrer Hand einen Verband anlegen. Sie müssen die Bewegung des behandelten Fingers für 1 Tag einschränken und es ist durchaus nicht ungewöhnlich, dass sich der Finger bei manchen Patienten von selbst streckt. Sie sollten die Finger an der behandelten Hand nicht beugen oder strecken, bis Sie von Ihrem Arzt die Anweisung dazu erhalten haben. Versuchen Sie niemals, den mit der Injektion behandelten Strang durch eigene Manipulationen zu lösen. Lagern Sie die behandelte Hand bis zum Tag nach der Fingerstreckung nach Möglichkeit erhöht.

Ihr Arzt wird Sie ersuchen, ihn etwa 24-72 Stunden nach der Injektion wieder aufzusuchen, um eine Fingerstreckung zu versuchen. Nach der Streckung Ihres Fingers wird Ihr Arzt Ihnen eine Schiene anlegen, die Sie bis zu 4 Monate lang am Abend vor dem Zubettgehen anlegen und tragen müssen. Falls Ihr Finger beim Kontrollbesuch bei Ihrem Arzt noch immer nicht gestreckt werden kann, ist unter Umständen eine weitere Behandlung mit Xiapex notwendig, das etwa 4 Wochen nach der ersten Injektion erneut angewendet werden kann. Die Injektionen und die Fingerstreckungen können pro Strang insgesamt dreimal durchgeführt werden, und zwar in Zeitintervallen von jeweils 4 Wochen. Bei einem Behandlungsbesuch kann in bis zu zwei Stränge oder zwei betroffene Gelenke in derselben Hand eine Injektion verabreicht werden. Falls die Erkrankung zu mehrfachen Kontrakturen geführt hat, können zusätzliche Stränge bei anderen Behandlungsbesuchen in einem zeitlichen Abstand von etwa 4 Wochen behandelt werden.

Ersuchen Sie in jedem Fall Ihren Arzt, Ihnen mitzuteilen, wann Sie nach der Behandlung mit Xiapex Ihre Alltagsaktivitäten wieder normal verrichten können. Es wird empfohlen, anstrengende

Tätigkeiten mit Ihrem Finger so lange zu vermeiden, bis Sie weitere Anweisungen von Ihrem Arzt erhalten haben. Ihr Arzt wird Ihnen unter Umständen auch empfehlen, einige Monate lang mehrmals täglich einige Übungen zur Fingerbeugung und -streckung durchzuführen. Die Erfahrung mit Xiapex in klinischen Studien ist derzeit auf bis zu 3 Injektionen pro Strang und bis zu insgesamt 8 Injektionen in die Hand beschränkt.

- **Peyronie-Krankheit**

Ihr Arzt wird Xiapex in die Plaque injizieren, die für die Krümmung Ihres Penis verantwortlich ist.

- Xiapex wird im Rahmen eines Behandlungszyklus angewendet. In jedem Behandlungszyklus werden Sie eine Injektion von Xiapex erhalten, gefolgt von einer zweiten Injektion an einem anderen Tag (1 bis 3 Tage später).
- Nach jeder Injektion von Xiapex wird Ihr Penis eventuell in einen Verband eingewickelt. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wann Sie den Verband entfernen können.
- Ein bis drei Tage nach der zweiten Injektion von Xiapex innerhalb eines Behandlungszyklus müssen Sie wieder zu Ihrem Arzt, damit eine manuelle Prozedur durchgeführt werden kann, die dabei hilft, Ihren Penis zu dehnen und geradezubiegen. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wann Sie dafür wieder zu ihm kommen sollen.
- Ihr Arzt wird Ihnen die richtige Methode zeigen, mit der Sie Ihren Penis sanft dehnen und geradebiegen. Weitere Informationen finden Sie unter „**Anweisungen zur sanften Dehnung Ihres Penis**“ und „**Anweisungen zum sanften Geradebiegen Ihres Penis**“ am Ende der Packungsbeilage.
- **Sie dürfen Ihren Penis nur dann sanft dehnen, wenn Sie keine Erektion haben.** Nach jedem Behandlungszyklus sollten Sie Ihren Penis 6 Wochen lang 3-mal täglich sanft dehnen.
- **Sie dürfen Ihren Penis nur dann sanft geradebiegen, wenn Sie, ohne eine sexuelle Aktivität auszuüben, eine Erektion haben (spontane Erektion).** Nach jedem Behandlungszyklus sollten Sie Ihren Penis 6 Wochen lang 1-mal täglich sanft geradebiegen.
- Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wann Sie nach einem Behandlungszyklus wieder sexuell aktiv sein dürfen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch sagen, wann Sie wieder zu ihm kommen müssen, wenn weitere Behandlungszyklen notwendig sein sollten.

Die Erfahrung mit Xiapex in klinischen Studien ist derzeit auf 4 Behandlungszyklen beschränkt, während denen insgesamt 8 Injektionen in die Plaque, welche die Krümmung verursacht, verabreicht werden können.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie Probleme beim Dehnen oder Geradebiegen Ihres Penis haben, oder wenn Schmerzen oder andere Beschwerden auftreten.

Wenn Sie eine größere Menge von Xiapex erhalten haben, als Sie sollten

Da Ihnen dieses Arzneimittel von Ihrem Arzt verabreicht wird, ist es höchst unwahrscheinlich, dass Sie eine falsche Dosis erhalten werden. In dem unwahrscheinlichen Fall, dass Ihr Arzt eine höhere Dosis als empfohlen verabreicht, könnte sich der Schweregrad der möglichen Nebenwirkungen erhöhen, die in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ angeführt werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Gelegentlich (1 Fall) wurden schwere allergische Reaktionen gemeldet. Wenden Sie sich bitte sofort an einen Arzt, wenn Sie Zeichen oder Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion bei sich feststellen, wie etwa großflächige Rötung oder Ausschlag, Schwellungen, Engegefühl im Hals oder Schwierigkeiten beim Atmen. **Xiapex darf bei Ihnen nicht angewendet werden**, wenn Sie wissen, dass Sie bereits einmal eine schwere allergische Reaktion auf Collagenase oder einen der anderen Bestandteile des Arzneimittels hatten.

• **Dupuytren'sche Kontraktur**

Die meisten Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien beobachtet wurden, waren leichter oder mäßiger Art und auf die behandelte Hand beschränkt.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Xiapex beschrieben, wenn das Arzneimittel bei einem Behandlungsbesuch in bis zu zwei Stränge oder Gelenke injiziert wurde:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Personen auftreten):

- Reaktionen an der Injektionsstelle wie Blutungen, Schmerzen, Schwellung, Druckempfindlichkeit und Bluterguss
- Juckreiz in der Hand
- Schmerzgefühl in der Hand, im Handgelenk oder im Arm
- geschwollene oder vergrößerte Drüsen in der Nähe des Ellbogens oder unter dem Arm
- Schwellung an der Hand oder am Arm

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Personen auftreten):

- Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Wärmegefühl, Schwellung, Blasenbildung, Hautrötung und/oder Hautausschlag
- Hautwunde an der Injektionsstelle
- Hautwunde, Blutblase
- schmerzhafte Drüsen in der Nähe des Ellbogens oder unter dem Arm
- Gelenkschwellung und -schmerzen
- Brennen, teilweiser Verlust der Empfindlichkeit, Taubheitsgefühl oder Hautkribbeln (Ameisenlaufen)
- Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit
- vermehrtes Schwitzen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 100 Personen auftreten):

- Sehnenriss, Verletzung eines Bandes (Ligaments)
- niedrige Blutplättchenzahl
- Schwellung der Augenlider
- allergische Reaktion
- chronische Schmerzen
- Gliederbeschwerden, -verletzung, -lähmung
- Tremor/Zittern, erhöhte Reizempfindlichkeit
- Bewusstseinsverlust
- Erbrechen, Durchfall, Oberbauchschmerzen
- Ausschlag, Ekzem
- Gelenksteifheit, Knarren von Gelenken
- Muskelkrampf, Muskelschwäche, Knochen-Muskel-Steife oder Knochen-Muskel-Beschwerden
- Schmerzgefühl in Lenden, Schulter, Brustwand oder Nacken
- Schwellung
- Fieber, generelle Schmerzen, Beschwerden, Müdigkeit, Hitzegefühl, allgemeines Unwohlsein, grippeartige Erkrankung
- Kälteintoleranz der behandelten Finger

- Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Hautabschälung, Hautverfärbung, Infektion, Schmerzen, Hautspannung, Taubheitsgefühl, Reizungen oder Knötchen, Schorf, Wunden
- erhöhte Leberenzymwerte
- Agitiertheit, Orientierungslosigkeit, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Schlafprobleme
- Kurzatmigkeit, beschleunigte Atmung
- Entzündung der Lymphknoten (Lymphadenitis), Entzündung der Lymphgefäße (Lymphangitis), welche zu einer Hautrötung mit erhabenen Rändern führt, die empfindlich und warm ist und üblicherweise von einem geröteten Hautstreifen begleitet wird; vergrößerte Lymphknoten
- **Peyronie-Krankheit**

Penisbruch (Schwellkörperruptur) oder andere schwerwiegende Schäden/Verletzungen am Penis

Gelegentlich sind ein Penisbruch (Schwellkörperruptur) oder andere schwerwiegende Schäden/Verletzungen am Penis aufgetreten.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome eines Penisbruchs oder anderer schwerwiegender Schäden/Verletzungen an Ihrem Penis auftreten: ein knackendes Geräusch oder Gefühl im erigierten Penis, die Erektion kann plötzlich nicht mehr aufrechterhalten werden, Schmerzen im Penis, violetter Bluterguss und Anschwellen des Penis, Schwierigkeiten beim Wasserlassen oder Blut im Urin, Ansammlung von Blut unter der Haut an der Injektionsstelle.

Die meisten Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien auftraten, waren von leichter bis mittelschwerer Intensität und die meisten verschwanden innerhalb von 2 Wochen nach der Injektion.

Die folgenden Nebenwirkungen von Xiapex wurden beschrieben:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Personen auftreten):

- Bluterguss oder Anschwellen des Penis und Schmerzen im Penis
- geringfügige Ansammlung von Blut unter der Haut an der Injektionsstelle

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Personen auftreten):

- Reaktionen an der Injektionsstelle wie Blasenbildung, Schwellung, Juckreiz oder ein fester, erhöhter Bereich unter der Haut
- Schmerzen an der Injektionsstelle und oberhalb des Penis
- Blasen oder Rötung/Verfärbung auf dem Penis
- Juckreiz im Genitalbereich
- schmerzhafte Erektion, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr und Erektionsstörung.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 100 Personen auftreten):

- Lymphknotenschmerzen und geschwollene Lymphknoten
- erhöhte Anzahl der weißen Blutkörperchen
- beschleunigter Herzschlag
- Klingeln in den Ohren
- Schwellungen im Bauchbereich
- Verstopfung
- Hitzegefühl
- Ausschlag an der Injektionsstelle
- Fieber
- Schwäche
- Schüttelfrost
- grippeartige Erkrankung
- Ausfluss aus einer Blase auf dem Penis
- Druckempfindlichkeit

- allergische Reaktion
- durch Pilze verursachte Hautinfektion
- Infektion
- Infektion der oberen Atemwege
- Hautverletzung
- offene Wunde
- Ansammlung von Blut außerhalb eines Blutgefäßes im Hodensack
- Gelenksverletzung
- knackendes Geräusch/Gefühl, was auf einen Penisbruch hinweist
- erhöhter Blutzucker
- erhöhter Blutdruck
- Wasseransammlung
- Rückenschmerzen
- Leistenschmerzen und -beschwerden
- Verdickung nahe der Bänder an der Peniswurzel
- Druckempfindlichkeit der Bänder an der Peniswurzel
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Geschmacksstörung
- ungewöhnliche Empfindungen
- Brennen
- erhöhte/verminderte Empfindlichkeit gegenüber Sinnesreizen
- ungewöhnliche Träume
- Depression
- Fehlen sexueller Lust
- schmerzhaftes/vermehrtes Wasserlassen
- Narbengewebe im Penis
- Penisbeschwerden
- Verschlimmerung der Peyronie-Krankheit
- sexuelle Funktionsstörung
- Rötung, Schwellung und Schmerzen am Hodensack
- Beschwerden und Bluterguss im Genitalbereich
- Beckenschmerzen
- verringerte Penisgröße
- Bildung eines Blutgerinnsels innerhalb der Penisvene
- Husten
- kleiner entzündeter Bereich
- nächtliche Schweißausbrüche
- wunde Hautstellen auf dem Penis
- Hautausschlag, der zu Rötungen führt
- Hauterkrankung/-reizung
- Ansammlung von Blut außerhalb der Blutgefäße
- Bluterguss
- Erkrankung der Lymphgefäße
- oberflächliche Venenentzündung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xiapex aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Ihr Arzt darf dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis/Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Nach der Zubereitung wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Zubereitetes Xiapex kann bei normaler Raumtemperatur (20°C bis 25°C) bis zu 1 Stunde oder im Kühlschrank (2°C bis 8°C) bis zu 4 Stunden vor der Anwendung aufbewahrt werden. Bei gekühlter Aufbewahrung muss die zubereitete Lösung vor der Anwendung in etwa 15 Minuten wieder auf normale Raumtemperatur (20°C bis 25°C) gebracht werden.

Ihr Arzt darf Xiapex nicht anwenden, wenn die zubereitete Lösung verfärbt ist oder Partikel enthält. Die Lösung muss klar, farblos und ohne Klumpen, Flocken oder Partikel sein.

Ihr Arzt wird für die korrekte Aufbewahrung, Handhabung und Entsorgung von Xiapex sorgen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xiapex enthält

- Der Wirkstoff ist mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum*. Jede Durchstechflasche Xiapex enthält 0,9 mg mikrobielle Collagenase.
- Die sonstigen Bestandteile sind Sucrose, Trometamol und Salzsäure 2,4 Gew.-% (zur pH-Einstellung).
- Das Lösungsmittel enthält Calciumchloriddihydrat, Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Xiapex aussieht und Inhalt der Packung

Xiapex ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Das weiße, gefriergetrocknete Pulver ist in einer 3-ml-Durchstechflasche aus klarem Typ-I-Glas mit Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und abnehmbarem Plastikverschluss erhältlich.

Das Lösungsmittel zur Auflösung des Pulvers ist eine klare, farblose Flüssigkeit. 3 ml Lösung sind in einer 5-ml-Durchstechflasche aus klarem Typ-I-Glas mit Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und abnehmbarem Plastikverschluss erhältlich.

Xiapex ist in einer Packung mit 1 Durchstechflasche Xiapex und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Schweden

Hersteller
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Schweden

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für Patienten mit der Peyronie-Krankheit bestimmt:

Anweisungen zur sanften Dehnung Ihres Penis

Dehnen Sie Ihren Penis 3-mal täglich sanft. Sie dürfen Ihren Penis nur dann dehnen, wenn dieser nicht hart (erigiert) ist.

- Halten Sie mit den Fingern einer Hand die Spitze Ihres Penis. Halten Sie mit den Fingern der anderen Hand die Peniswurzel (siehe Abbildung unten).
- Ziehen Sie Ihren Penis bis zu seiner vollen Länge sanft von Ihrem Körper weg und halten Sie die Dehnung 30 Sekunden lang aufrecht.
- Lassen Sie die Spitze Ihres Penis los, damit er wieder zu seiner normalen Länge zurückkehren kann.



Anweisungen zum sanften Geradebiegen Ihres Penis

Biegen Sie Ihren Penis 1-mal täglich sanft gerade. Sie dürfen Ihren Penis nur dann geradebiegen, wenn Sie, ohne eine sexuelle Aktivität auszuüben, eine Erektion haben (spontane Erektion). Das Geradebiegen Ihres Penis sollte keine Schmerzen oder Beschwerden verursachen.

- Halten Sie mit einer Hand Ihren Penis. Biegen Sie mit der anderen Hand Ihren Penis sanft in die entgegengesetzte Richtung der Krümmung (siehe Abbildung unten). Halten Sie den Penis 30 Sekunden lang in dieser geraderen Position und lassen Sie ihn dann los.



Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anleitungen zur Anwendung und Handhabung

Dupuytren'sche Kontraktur

1. Vorbereitung - Rekonstitution

Die Einzeldosis-Durchstechflasche mit Xiapex und die Einzeldosis-Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung müssen gekühlt aufbewahrt werden.

1. Vor der Anwendung müssen die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Xiapex-Pulver und die Durchstechflasche mit dem Verdünnungsmittel zur Rekonstitution aus dem Kühlschrank entnommen und die beiden Durchstechflaschen für mindestens 15 Minuten, aber nicht länger als 60 Minuten, bei normaler Raumtemperatur stehen gelassen werden. Die Durchstechflasche mit Xiapex sollte visuell überprüft werden. Der Kuchen des lyophilisierten Pulvers sollte intakt und von weißer Farbe sein.
2. Nochmalige Bestätigung des zu behandelnden Gelenks (Metakarpophalangeal-Gelenk [MP] oder proximales Interphalangeal-Gelenk [PIP]), da das für die Rekonstitution benötigte Volumen des Lösungsmittels sich nach der Art des Gelenks richtet (für ein PIP-Gelenk ist ein geringeres Volumen für die Injektion erforderlich).
3. Nach Entfernen des abnehmbaren Plastikverschlusses von jeder Durchstechflasche müssen unter Anwendung einer aseptischen Methode die Gummistopfen und die umliegenden Oberflächen an der Durchstechflasche mit Xiapex und der Durchstechflasche mit dem Verdünnungsmittel zur Rekonstitution mit sterilem Alkohol abgetupft werden (es darf kein anderes Antiseptikum verwendet werden).
4. Zur Rekonstitution darf nur das beiliegende Verdünnungsmittel verwendet werden. Das Verdünnungsmittel enthält Calcium, welches für die Aktivität von Xiapex benötigt wird.
5. Mit einer 1-ml-Spritze mit Graduierungen zu jeweils 0,01 ml mit einer dauerhaft fixierten 27-Gauge-Nadel von 12 oder 13 mm Länge (liegt nicht bei) wird das entsprechende Volumen des **beiliegenden Verdünnungsmittels** entnommen:
 - **0,39 ml Lösungsmittel für Stränge, die ein MP-Gelenk einer Dupuytren'schen Kontraktur betreffen**
 - **0,31 ml Lösungsmittel für Stränge, die ein PIP-Gelenk einer Dupuytren'schen Kontraktur betreffen**
6. Das Verdünnungsmittel langsam an die Seiten der Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver von Xiapex injizieren. Die Durchstechflasche nicht umdrehen und die Lösung nicht durchschütteln. Die Lösung langsam schwenken, um sicherzustellen, dass das gesamte lyophilisierte Pulver vollständig gelöst wird.
7. Die rekonstituierte Xiapex-Lösung kann bei normaler Raumtemperatur (20–25°C) bis zu 1 Stunde oder im Kühlschrank (2–8°C) bis zu 4 Stunden vor der Anwendung aufbewahrt werden. Bei gekühlter Aufbewahrung der rekonstituierten Xiapex-Lösung muss diese vor der Anwendung in etwa 15 Minuten wieder auf normale Raumtemperatur gebracht werden.
8. Die zur Rekonstitution verwendete Spritze und Nadel sowie die Durchstechflasche mit dem Verdünnungsmittel anschließend entsorgen.

9. Wenn bei einem Behandlungsbesuch zwei Injektionen in dieselbe Hand verabreicht werden, ist für die zweite Injektion eine neue Spritze und eine eigene Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung (mit 0,58 mg Xiapex) zu verwenden. Die Schritte 1 bis 8 wiederholen.

2. Bestimmung des zu behandelnden Bereichs

1. Vor jedem Behandlungszyklus ist der zu behandelnde Bereich wie folgt zu bestimmen: Nochmalige Bestätigung des zu behandelnden Gelenks (Metakarpophalangeal-Gelenk [MP] oder proximales Interphalangeal-Gelenk [PIP]), da das für die Rekonstitution benötigte Volumen des Lösungsmittels sich nach der Art des Gelenks richtet (für ein PIP-Gelenk ist ein geringeres Volumen für die Injektion erforderlich).

3. Injektion

Eine Verabreichung eines Lokalanästhetikums vor der Injektion von Xiapex wird nicht empfohlen, da es die richtige Platzierung der Injektion beeinträchtigen könnte.

1. Die rekonstituierte Lösung von Xiapex muss klar sein. Die Lösung vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüfen. Falls die Lösung Partikel enthält oder trüb oder verfärbt ist, darf die rekonstituierte Lösung nicht injiziert werden.
2. Den zur Injektion vorgesehenen Strang nochmals kontrollieren. Die gewählte Injektionsstelle muss in jenem Bereich liegen, in dem der kontrahierende Strang am weitesten von den darunterliegenden Beugesehnen getrennt ist und die Haut nicht eng am Strang anhaftet.
3. Wenn bei einem Behandlungsbesuch zwei Injektionen in dieselbe Hand verabreicht werden, mit dem betroffenen Finger beginnen, der am weitesten ulnar liegt, und dann radial fortsetzen (d. h. vom kleinen Finger bis zum Zeigefinger). Bei jedem Finger mit dem am weitesten proximal gelegenen betroffenen Gelenk des Fingers beginnen und nach distal fortsetzen (z. B. MP bis PIP). Bei jeder Injektion die Schritte 4 bis 10 befolgen.
4. Antiseptikum an der Injektionsstelle anwenden und die Haut trocknen lassen.
5. Mit einer neuen, sterilen, kleinvolumigen Spritze ohne Totraum mit Graduierungen zu 0,01 ml und einer dauerhaft fixierten 26- oder 27-Gauge-Nadel mit 12 oder 13 mm Länge (nicht beigefügt) das entsprechende **Volumen an rekonstituierter Lösung** für eine Dosis von 0,58 mg Xiapex entnehmen, um so folgende Menge injizieren zu können:
 - **0,25 ml rekonstituiertes Xiapex für Stränge an einem MP-Gelenk**
 - **0,20 ml rekonstituiertes Xiapex für Stränge an einem PIP-Gelenk**
6. Vorsicht ist bei Strängen geboten, die in der Nähe der Beugefurche eines PIP-Gelenks liegen. Bei einer Injektion in einen Strang am PIP-Gelenk des kleinen Fingers muss darauf geachtet werden, so nahe wie möglich an der palmaren Fingerfurche zu injizieren und die Nadel nicht mehr als 2 mm bis 3 mm tief einzustechen. Bei PIP-Gelenken darf nicht mehr als 4 mm distal von der palmaren Fingerfurche injiziert werden.
7. Mit der linken (nicht dominanten) Hand die zu behandelnde Hand des Patienten festhalten und gleichzeitig den Strang unter Spannung halten. Mit der rechten (dominanten) Hand die Nadel in den Strang platzieren, wobei darauf zu achten ist, dass die Nadel im Strang verbleibt. Ein Durchstechen des Strangs mit der Nadelspitze ist zu vermeiden, um so die Möglichkeit einer Injektion von Xiapex in das Gewebe anstelle des Strangs auf ein Minimum zu beschränken. Falls nach dem Setzen der Nadel Bedenken bestehen, dass die Nadel in die Beugesehne gesetzt wurde, das distale Interphalangeal (DIP)-Gelenk vorsichtig passiv bewegen. Falls eine Positionierung der Nadel in eine Sehne vermutet wird oder falls der Patient eine Parästhesie feststellt, Nadel wieder herausziehen und in den Strang repositionieren. Falls sich die Nadel in

der richtigen Position befindet, lässt sich während des Injektionsvorgangs ein leichter Widerstand feststellen. (Siehe Abb. 1 zur Veranschaulichung des Injektionsvorgangs.)

8. Nach Sicherstellung, dass die Nadel korrekt gesetzt wurde, etwa ein Drittel der Dosis injizieren.
9. Die Nadel weiterhin unter der Haut halten, die Nadelspitze aus dem Strang ziehen und sie in einer Position leicht distal (ca. 2–3 mm) zur ersten Injektionsstelle erneut in den Strang platzieren und ein weiteres Drittel der Dosis injizieren.
10. Die Nadel weiterhin unter der Haut halten, die Nadelspitze wieder aus dem Strang ziehen und sie nochmals proximal (ca. 2–3 mm) zur ersten Injektionsstelle erneut in den Strang platzieren und das letzte Drittel der Dosis in den Strang injizieren (siehe Abb. 2).

Die nachstehenden Abbildungen 1 und 2 dienen nur zur Veranschaulichung und sind für die tatsächliche und exakte Position der anatomischen Strukturen beim einzelnen Patienten nicht repräsentativ.

Abb. 1: Veranschaulichung des Injektionsvorgangs

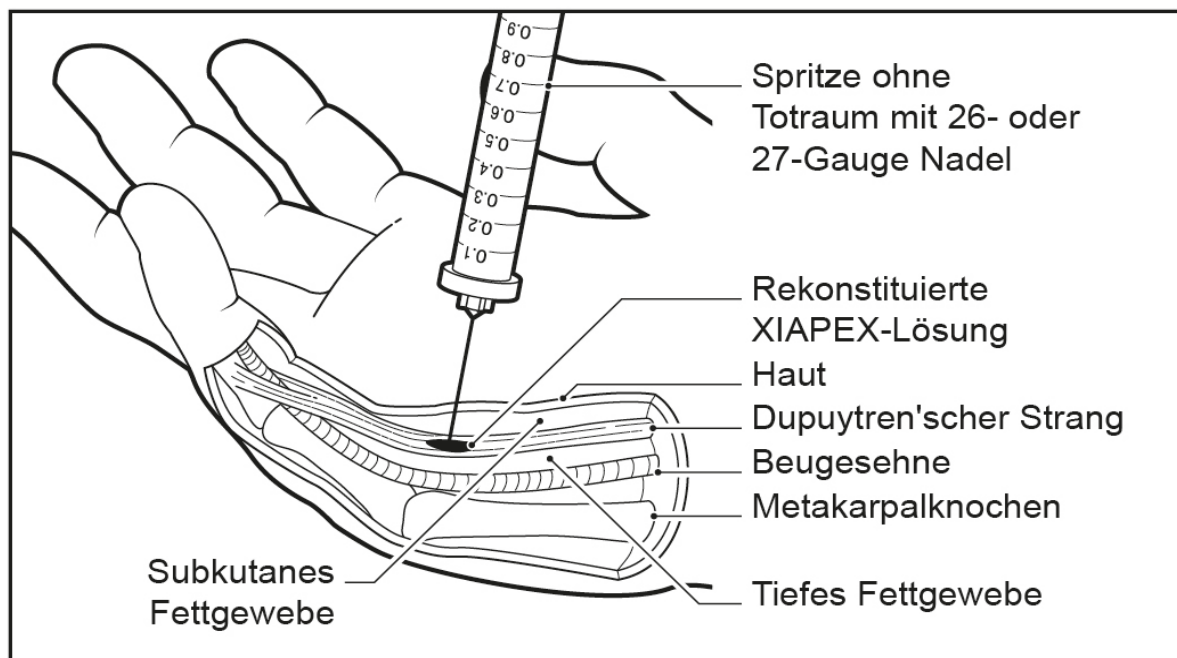
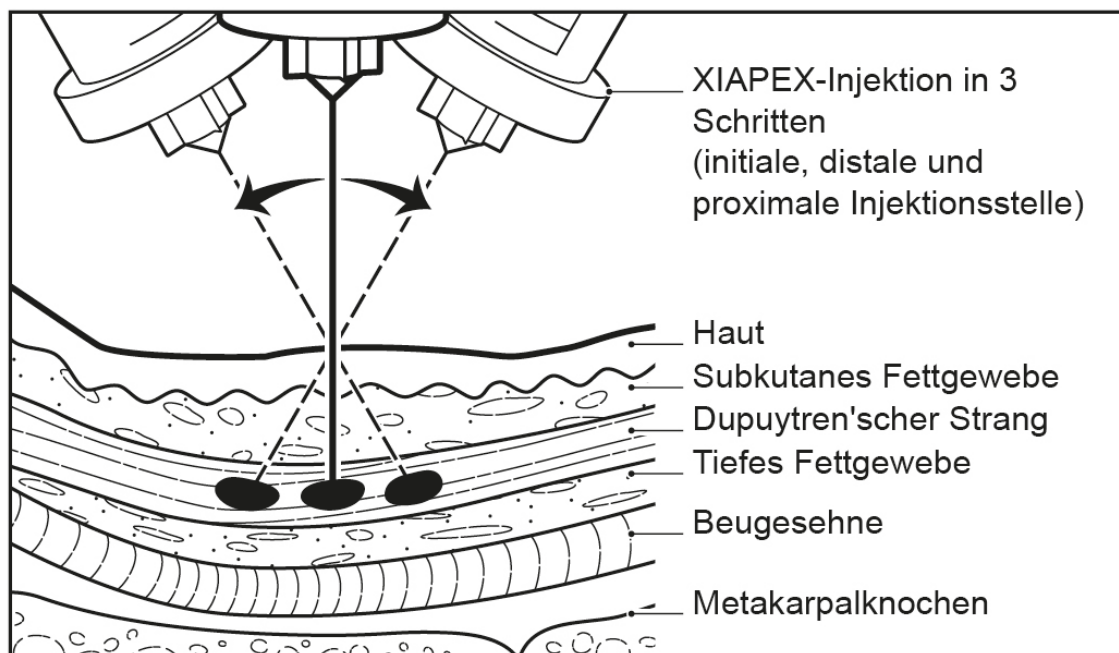


Abb. 2: Injektion von Xiapex in den Strang in drei Schritten.



11. Die behandelte Hand des Patienten mit einem weichen, dicken Gazeverband verbinden.
12. Die nicht verbrauchten Reste der rekonstituierten Lösung und des Lösungsmittels nach der Injektion entsorgen. Durchstechflaschen mit nicht verbrauchten Resten der Lösung oder des Lösungsmittels dürfen nicht aufbewahrt, zusammengemischt oder erneut verwendet werden.
13. Die Patienten sollen wie folgt angewiesen werden:
 - Finger an der behandelten Hand bis nach der Durchführung der Fingerstreckung nicht zu beugen oder zu strecken, um die Möglichkeit einer Extravasation von Xiapex aus dem Collagenstrang zu reduzieren,
 - nicht zu versuchen, den behandelten Strang mittels Eigenmanipulation zu lösen,
 - die behandelte Hand bis zum Tag nach der Fingerstreckung so viel wie möglich erhöht zu lagern,
 - den Arzt sofort zu verständigen, falls Zeichen einer Infektion (z. B. Fieber, Schüttelfrost, zunehmende Rötung oder Ödem) oder Probleme beim Beugen des Fingers nach dem Rückgang der Schwellung (Symptome einer Sehnenruptur) festgestellt werden,
 - den Arzt etwa 24-72 Stunden nach einer Injektion für eine Kontrolle der behandelten Hand und eine eventuelle Fingerstreckung zur Lösung des Stranges aufzusuchen.

4. Fingerstreckung

1. Beim Kontrollbesuch etwa 24-72 Stunden nach der Injektion ist zu bestimmen, ob sich die Kontraktur aufgelöst hat. Falls eine Strangkontraktur weiterbesteht, ist eine Fingerstreckung durchzuführen, um so zu versuchen, den Strang zu lösen.
2. Wurden in einem Finger Stränge von zwei betroffenen Gelenken behandelt, die Fingerstreckung zuerst an dem das MP-Gelenk betreffenden Strang durchführen und danach an dem das PIP-Gelenk betreffenden Strang.
3. Bei Bedarf können bei der Fingerstreckung Lokalanästhetika eingesetzt werden.
4. Mit dem Handgelenk des Patienten in gebeugter Stellung mittels Streckung einen mäßigen Druck auf den behandelten Strang ausüben, indem der Finger für etwa 10 bis 20 Sekunden

gestreckt wird. Bei Strängen, die ein PIP-Gelenk betreffen, ist die Fingerstreckung mit dem MP-Gelenk in gebeugter Stellung durchzuführen.

5. Falls die erste Fingerstreckung zu keiner Lösung des Strangs führt, kann ein zweiter und dritter Versuch in Zeitintervallen von jeweils 5 bis 10 Minuten durchgeführt werden. Mehr als 3 Versuche pro betroffenem Gelenk zur Lösung eines Strangs werden nicht empfohlen.
6. Falls der Strang nach 3 Streckversuchen pro Strang nicht gelöst werden konnte, kann eine Nachkontrolle etwa 4 Wochen nach der Injektion angesetzt werden. Falls der kontrahierte Strang bei dieser Nachkontrolle weiterhin besteht, kann eine erneute Injektion und Fingerstreckung durchgeführt werden.
7. Nach der Fingerstreckung und dem Anlegen einer Schiene (mit dem behandelten Gelenk in maximaler Streckung) sind die Patienten anzuweisen:
 - keine anstrengenden Tätigkeiten mit der behandelten Hand zu verrichten, bis dies vom Arzt gestattet wird,
 - die Schiene ist bis zu 4 Monate lang in der Nacht anzulegen und zu tragen,
 - einige Monate lang mehrmals täglich einige Fingerbeuge- und -streckübungen durchzuführen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anleitungen zur Anwendung und Handhabung

Peyronie-Krankheit

1. Vorbereitung - Rekonstitution

Die Einzeldosis-Durchstechflasche mit Xiapex und die Einzeldosis-Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung müssen gekühlt aufbewahrt werden.

- a) Vor der Anwendung müssen die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Xiapex-Pulver und die Durchstechflasche mit dem Verdünnungsmittel zur Rekonstitution aus dem Kühlschrank entnommen und die beiden Durchstechflaschen für mindestens 15 Minuten, aber nicht länger als 60 Minuten, bei normaler Raumtemperatur stehen gelassen werden. Die Durchstechflasche mit Xiapex sollte visuell überprüft werden. Der Kuchen des lyophilisierten Pulvers sollte intakt und von weißer Farbe sein.
- b) Nach Entfernen des abnehmbaren Plastikverschlusses von jeder Durchstechflasche müssen unter Anwendung einer aseptischen Methode die Gummistopfen und die umliegenden Oberflächen an der Durchstechflasche mit Xiapex und der Durchstechflasche mit dem Verdünnungsmittel zur Rekonstitution mit sterilem Alkohol abgetupft werden (es darf kein anderes Antiseptikum verwendet werden).
- c) Zur Rekonstitution darf nur das beiliegende Verdünnungsmittel verwendet werden. Das Verdünnungsmittel enthält Calcium, welches für die Aktivität von Xiapex benötigt wird.
- d) Mit einer 1-ml-Spritze mit Graduierungen zu jeweils 0,01 ml mit einer dauerhaft fixierten 27-Gauge-Nadel von 12 oder 13 mm Länge (liegt nicht bei) wird das entsprechende Volumen des **beiliegenden Verdünnungsmittels** entnommen:

- **0,39 ml Lösungsmittel für Penis-Plaques einer Peyronie-Krankheit**

- e) Das Verdünnungsmittel langsam an die Seiten der Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver von Xiapex injizieren. Die Durchstechflasche nicht umdrehen und die Lösung nicht durchschütteln. Die Lösung langsam schwenken, um sicherzustellen, dass das gesamte lyophilisierte Pulver vollständig gelöst wird.
- f) Die rekonstituierte Xiapex-Lösung kann bei normaler Raumtemperatur (20–25°C) bis zu 1 Stunde oder im Kühlschrank (2–8°C) bis zu 4 Stunden vor der Anwendung aufbewahrt werden. Bei gekühlter Aufbewahrung der rekonstituierten Xiapex-Lösung muss diese vor der Anwendung in etwa 15 Minuten wieder auf normale Raumtemperatur gebracht werden.
- g) Die zur Rekonstitution verwendete Spritze und Nadel sowie die Durchstechflasche mit dem Verdünnungsmittel anschließend entsorgen.

2. Bestimmung des zu behandelnden Bereichs

- a) Vor jedem Behandlungszyklus ist der zu behandelnde Bereich wie folgt zu bestimmen:
 - Eine Erektion des Penis einleiten.
 - Die Lage der Plaque anhand des Punktes der maximalen konkaven Krümmung (des zentralen Punktes) im gebogenen Teil des Penis bestimmen.

- Den Punkt mit einem chirurgischen Markierstift markieren. Dies kennzeichnet den Zielbereich der Plaque zum Platzieren von Xiapex.

3. Injektion

- a) Die rekonstituierte Lösung von Xiapex muss klar sein. Die Lösung vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüfen. Falls die Lösung Partikel enthält oder trüb oder verfärbt ist, darf die rekonstituierte Lösung nicht injiziert werden.
- b) Antiseptikum an der Injektionsstelle anwenden und die Haut trocknen lassen.
- c) Bei Bedarf ein geeignetes Lokalanästhetikum anwenden.
- d) Zur Entnahme eines Volumens von 0,25 ml der **rekonstituierten Lösung (die 0,58 mg Xiapex enthält)** eine neue Spritze mit Graduierungen zu jeweils 0,01 ml mit einer dauerhaft fixierten 27-Gauge-Nadel von 12 oder 13 mm Länge (liegt nicht bei) verwenden.
- e) Der Penis sollte sich im erschlafften Zustand befinden, bevor Xiapex injiziert wird. Die Nadel auf der Seite der Zielplaque in eine Linie mit dem Punkt der maximalen konkaven Krümmung bringen. Die Nadel so ausrichten, dass sie in die Plaque von der Seite her eindringt, NICHT abwärts oder senkrecht zum Corpora cavernosa.
- f) Die Nadel einführen und schräg durch die Plaque zur entgegengesetzten Seite der Plaque schieben, ohne diese ganz zu durchqueren. Die Nadel ist dann richtig positioniert, wenn durch ein probeweises vorsichtiges Drücken des Spritzenkolbens ein Widerstand zu spüren ist.
- g) Mit der Injektion beginnen, während die Nadelspitze sich in der Plaque befindet, wobei ein kontinuierlicher Druck ausgeübt wird, um das Arzneimittel langsam in die Plaque zu injizieren. Die Nadel langsam herausziehen, um die Gesamtdosis entlang des Einstichkanals der Nadel innerhalb der Plaque zu platzieren. Bei Plaques, die nur wenige Millimeter breit sind, kann die Wegstrecke beim Herausziehen der Spritze sehr gering ausfallen. Ziel ist es, die gesamte Dosis vollständig in der Plaque zu platzieren.
- h) Nach dem vollständigen Entfernen der Nadel leichten Druck auf die Injektionsstelle ausüben. Gegebenenfalls einen Verband anlegen.
- i) Den nicht verwendeten Rest der rekonstituierten Lösung und des Verdünnungsmittels nach jeder Injektion entsorgen. Durchstechflaschen, die Reste der rekonstituierten Lösung oder des Verdünnungsmittels enthalten, dürfen nicht aufbewahrt, zusammengeschüttet oder verwendet werden.
- j) Die zweite Injektion eines jeden Behandlungszyklus sollte etwa 2 bis 3 mm neben der ersten Injektion vorgenommen werden.

4. Penis-Modellierungsprozedur

Die Penismodellierung hilft, die Verkrümmung abzuschwächen und den Penisschaft zu begradigen. In jedem Behandlungszyklus ist bei der Nachkontrolle 1 bis 3 Tage nach der zweiten Injektion eine Penis-Modellierungsprozedur (wie nachfolgend beschrieben) am erschlafften Penis durchzuführen, um die Plaque, die durch Xiapex gelöst wurde, zu dehnen und zu strecken:

- Bei Bedarf ein geeignetes Lokalanästhetikum anwenden.
- Der Arzt sollte Handschuhe tragen und die Plaque oder den verhärteten Teil des erschlafften Penis etwa 1 cm proximal und distal der Injektionsstelle ergreifen. Direkter Druck auf die Injektionsstelle sollte vermieden werden.

- Die Zielplaque dient als Mittelpunkt für beide Hände, um einen gleichmäßigen kräftigen Druck zur Dehnung und Streckung der Plaque auszuüben. Das Ziel ist das allmähliche Erreichen einer Krümmung entgegengesetzt zur Peniskrümmung des Patienten, indem bis zum Erreichen eines gemäßigten Widerstandes gestreckt werden sollte. Der Druck sollte 30 Sekunden lang ausgeübt und danach beendet werden.
- Nach einer Ruhezeit von 30 Sekunden ist die Penis-Modellierungsprozedur zu wiederholen, wobei insgesamt 3 Modellierungsversuche über jeweils 30 Sekunden pro Versuch durchzuführen sind.

Patienten sollten danach Anweisungen gegeben werden, wie im Anschluss an die Modellierung der Penis-Plaque durch den Arzt im Rahmen eines Behandlungszyklus eine tägliche Penismodellierung zu Hause über einen Zeitraum von 6 Wochen selbst durchgeführt werden kann, entsprechend den genauen Anweisungen in der Packungsbeilage.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für mikrobielle Collagenase (Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur und Behandlung der Peyronie-Krankheit) zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat mit diesem PSUR eine kumulative Übersicht über die im PSUR Berichtszeitraum gemeldeten Fälle von Kälteintoleranz eingereicht. Kumulativ wurden 5 Fälle von Temperaturintoleranz, 5 Fälle von peripherem Kältegefühl, 3 Fälle von peripheren Gefäßerkrankungen und 5 Fälle von Raynaud-Syndrom gemeldet. Zwei dieser Fälle besserten sich nach Absetzen des Arzneimittels, 8 Fälle zeigten keine Besserung nach Absetzen des Arzneimittels und in 8 Fällen ist der Ausgang unbekannt. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass die Finger betroffen sind, die behandelt worden waren, und die bei kaltem Wetter weiß und/oder kalt werden. Das Syndrom bildete sich in einigen Fällen erst mehrere Monate nach der Injektion aus. Das Auftreten von peripherem Kältegefühl kann jedoch als schwerwiegende Nebenwirkung betrachtet werden, bei manchen Patienten mit Auswirkung auf die Arbeitsfähigkeit. Die Symptome können Schmerzen, veränderte Sinneswahrnehmungen oder Farbveränderungen umfassen und eine belastende Erkrankung verursachen, die sich auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Sie treten bekanntermaßen auch nach Fasziektomie, , nach einem chirurgischen Eingriff oder Verletzungen an den oberen Gliedmaßen auf. Zusätzlich sind in der Literatur zwei Fälle beschrieben, bei denen es nach der Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur mit mikrobieller Collagenase zu einer neu aufgetretenen Kälteintoleranz kam. Die Pathophysiologie der Kälteempfindlichkeit als Symptomkomplex nach einer Verletzung ist nicht hinreichend geklärt, und es sind derzeit keine Therapien bekannt, die das Auftreten dieses Syndroms verhindern oder zu dessen Behandlung herangezogen werden können. Die Symptome tendieren entweder dazu, mit der Zeit abzuklingen oder sich zu verschlimmern. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten ist der PRAC zu der Schlussfolgerung gelangt, dass „Kälteintoleranz der behandelten Finger“ als neue unerwünschte Arzneimittelwirkung mit der Häufigkeit „gelegentlich“ in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in Abschnitt 4 der Packungsbeilage aufzunehmen ist.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für mikrobielle Collagenase (Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur und Behandlung der Peyronie-Krankheit) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das mikrobielle Collagenase (Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur und Behandlung der Peyronie-Krankheit) enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.