

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xiapex 0,9 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver inneholder 0,9 mg kollagenase *clostridium histolyticum**

*En formulering med to kollagenase-enzymmer som er co-uttrykt og høstet fra anaerob fermentering av en fenotypisk utvalgt stamme av bakterien *Clostridium histolyticum*.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Natrium injisert pr ledd for behandling av Dupuytren's kontraktur:

Metakarpofalangealledd (MCP-ledd): 0,9 mg.

Proximale interfalangealledd (PIP-ledd): 0,7 mg.

Natrium injisert per plakk for behandling av Peyronies sykdom: 0,9 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er et hvitt lyofilisert pulver.

Væsken er en klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xiapex er indisert for:

- Behandling av Dupuytren's kontraktur hos voksne pasienter med følbart streng.
- Behandling av voksne menn med Peyronies sykdom med følbart plakk og kurvaturdeformitet på minst 30 grader ved begynnelsen av behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dupuytren's kontraktur

Xiapex må administreres av leger som er tilstrekkelig opplært i korrekt administrering av legemidlet, og som har erfaring i diagnostisering og behandling av Dupuytren's sykdom.

Dosering

Anbefalt dose av Xiapex er 0,58 mg pr. injeksjon inn i en følbart Dupuytren-streng. Volumet av oppløsningsvæske som er nødvendig, og volumet av rekonstituert Xiapex som skal administreres inn i en Dupuytren-streng avhenger av hvilken leddtype som behandles (se pkt. 6.6, tabell 13 for instruksjoner om rekonstituering).

- For strenger som påvirker MCP-ledd, skal hver dose administreres i et injeksjonsvolum på 0,25 ml.
- For strenger som påvirker PIP-ledd, skal hver dose administreres i et injeksjonsvolum på 0,20 ml.

Injeksjoner i opptil to strenger eller to berørte ledd i samme hånd kan administreres i henhold til injeksjonsprosedyren under en behandlingsvisitt. To følbare strenger som berører to ledd, kan injiseres, eller én følbare streng som berører to ledd i samme finger, kan injiseres på to steder under en behandlingsvisitt. Hver injeksjon inneholder en dose på 0,58 mg. Dersom sykdommen har resultert i flere kontrakturer, kan ytterligere strenger behandles ved andre behandlingsvisitter med omkring 4 ukers mellomrom.

Ca. 24–72 timer etter injeksjon kan en fingerekstensjonsprosedyre utføres, for å foreta en ruptur av strengen. Hvis tilfredsstillende resultat ikke oppnås, kan injeksjonen og fingerekstensjonsprosedyren gjentas etter ca. 4 uker. Injeksjon og fingerekstensjonsprosedyrer kan utføres inntil 3 ganger pr. streng ved ca. 4 ukers intervall. Erfaring fra kliniske studier med Xiapex er for øyeblikket begrenset til inntil 3 injeksjoner pr. streng og inntil 8 injeksjoner totalt.

Peyronies sykdom

Xiapex må administreres av en lege med adekvat opplæring i korrekt administrasjon av legemidlet og erfaring i diagnostiseringen og behandlingen av urologiske sykdommer hos menn. Pasienter med en peniskurvatur $>90^\circ$ ble ikke inkludert i de kliniske studiene. Behandling hos denne gruppen kan derfor ikke anbefales.

Dosering

Den anbefalte dosen av Xiapex er 0,58 mg per injeksjon administrert inn i et Peyronies plakk. Volumet av rekonstituert Xiapex som skal administreres inn i plaket, er 0,25 ml (se pkt. 6.6, tabell 13 for instruksjoner om rekonstituering). Dersom det finnes mer enn ett plakk, skal bare plaket som forårsaker kurvaturdeformiteten injiseres.

En behandlingsrunde består av maksimalt 4 behandlingssykluser. Hver behandlingssyklus består av to Xiapex-injeksjoner og én penismodelleringsprosedyre. Den andre Xiapex injeksjonen administreres 1 til 3 dager etter den første injeksjonen. En penismodelleringsprosedyre utføres 1 til 3 dager etter den andre injeksjonen av hver behandlingssyklus. Intervallet mellom behandlingssykluser er cirka seks uker.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

På grunn av mangel på kvantifiserbar systemisk eksponering for Xiapex hos pasienter med Dupuytren's kontraktur og minimal og kortlivet systemisk eksponering for Xiapex hos pasienter med Peyronies sykdom er ingen dosejustering nødvendig. Det ble ikke sett noen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom eldre og yngre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

På grunn av mangel på kvantifiserbar systemisk eksponering hos pasienter med Dupuytren's kontraktur og minimal og kortlivet systemisk eksponering for Xiapex hos pasienter med Peyronies sykdom er ingen dosejustering nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av mangel på kvantifiserbar systemisk eksponering hos pasienter med Dupuytren's kontraktur og minimal og kortlivet systemisk eksponering for Xiapex hos pasienter med Peyronies sykdom er ingen dosejustering nødvendig.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Xiapex i den pediatriske populasjonen (0-18 år) for behandling av Dupuytren's kontraktur.

Peyronies sykdom forekommer utelukkende hos voksne mannlige pasienter, og det er derfor ikke relevant å bruke Xiapex i den pediatriske populasjonen (0–18 år) for behandling av Peyronies sykdom.

Administrasjonsmåte

Bruk inni skadet område.

Xiapex skal rekonstitueres med oppløsningsvæsken som medfølger og med korrekt volum før injeksjon inni skadet området (se pkt. 6.6).

En engangssprøyte som inneholder 0,01 ml graderinger, med en permanent fast kanyle på 27 G, 12 eller 13 mm (medfølger ikke), skal brukes til å trekke ut volumet av rekonstituert oppløsning. Det vil være en liten mengde rekonstituert oppløsning igjen i hetteglasset.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Dupuyrens kontraktur

Injeksjonsprosedyre

Administrasjon av lokalbedøvelse før injeksjon av Xiapex i Dupuytrenstrengen anbefales ikke da det kan interferere med riktig plassering av injeksjonen.

Leddene som skal behandles (metakarpofalangealledd (MCP-ledd) eller proksimale interfalangealledd (PIP)), må bekreftes, mengde av oppløsningsmiddel som er nødvendig for rekonstitusjon, avhenger av typen ledd (PIP-leddet behøver et mindre injeksjonsvolum). Injeksjonsprosedyren må følges slik den står beskrevet i pakningsvedlegget og i opplæringsmateriellet.

Pasienten skal anmodes om:

- å komme tilbake til legen omkring 24–72 timer etter injeksjon for undersøkelse av den injiserte hånden og for en fingerekstensjonsprosedyre for å rupturere strengen.
- ikke å bøye eller strekke ut fingrene på den injiserte hånden. Dette for å forhindre at Xiapex siver ut av strengen før fingerekstensjonsprosedyren er utført.
- å ikke på noe tidspunkt forsøke å rupturere den injiserte strengen selv.
- å holde den injiserte hånden hevet så mye som mulig inntil dagen etter fingerekstensjonsprosedyren.

Fingerekstensjonsprosedyre

Ved oppfølgingsbesøket omkring 24–72 timer etter injeksjon skal det fastslås om kontrakturen er løst. Hvis strengkontrakturen vedvarer, vil det utføres en passiv fingerekstensjonsprosedyre i et forsøk på å rupturere strengen. Lokalbedøvelse kan brukes under fingerekstensjonsprosedyren hvis det er nødvendig.

Mens pasientens håndledd er i bøyd posisjon, skal moderat strekktrykk brukes på den injiserte strengen ved å strekke ut fingeren i cirka 10 til 20 sekunder. For strenger som berører PIP-leddet, skal fingerekstensjonsprosedyren utføres når MCP-leddet er i bøyd posisjon. Dersom den første fingerekstensjonsprosedyren ikke fører til ruptur av strengen, kan det gjøres et andre og tredje forsøk med 5 til 10 minutters intervaller. Det er ikke anbefalt å gjøre flere enn 3 forsøk per påvirkede ledd for å rupturere en streng.

Dersom en streng ikke ruptureres etter 3 forsøk på ekstensjon, kan det avtales et oppfølgingsbesøk cirka 4 uker etter injeksjonen. Dersom den kontrakterte strengen vedvarer ved det påfølgende besøket, kan det utføres en ny injeksjon og fingerekstensjonsprosedyre.

Etter fingerekstensjonsprosedyren (e) og etter å ha utstyrt pasienten med en skinne (med behandlet ledd i maksimal ekstensjon), skal pasienten anmodes om:

- ikke å utføre anstrengende aktivitet med den injiserte hånden til de blir rådet til det.
- ha på skinnen ved leggetid i opptil 4 måneder.
- utføre en rekke fingerbøynings og -utstrekkingsovelser flere ganger om dagen i flere måneder.

Peyronies sykdom

Injeksjonsprosedyren

Administrasjon av regional anestesi (penisblokkade) eller topisk anestesi kan brukes før Xiapex-injeksjon hvis ønskelig. I de pivotale kliniske studiene fikk ca. 30 % av pasientene penisblokkade før injeksjon.

Plasseringen av målbehandlingsområdet i Peyronies plakket identifiseres ved punktet med maksimal konkavitet (eller fokal punkt) i erigert penistilstand og markeres med en kirurgisk penn. Xiapex skal injiseres i målplakket når penis er i slapp tilstand. Injeksjonsprosedyren må følges slik den er beskrevet i pakningsvedlegget og i opplæringsmateriellet.

Penismodelleringsprosedyre

Penismodellering bidrar til å lette kurvaturdeformitet og å rette ut penisskaftet. Ved oppfølgingsbesøket 1 til 3 dager etter den andre injeksjonen i hver behandlingssyklus, skal den opplærte legen utføre en penismodelleringsprosedyre på slapp penis for å strekke eller forlenge det behandlede plakket som Xiapex har rupturert. Det kan gis lokalbedøvelse før modellering om ønskelig. Legen skal med hanskekledde hender gripe tak i plakket eller den forherdede delen av den slappe penis ca. 1 cm proksimalt og distalt for injeksjonsstedet. Direkte trykk på injeksjonsstedet skal unngås. Målplakket brukes som dreiepunkt med begge hender for å påføre et stabilt og bestemt trykk for å forlenge og strekke plakket. Målet er gradvis å skape bøyning motsatt av pasientens peniskurvatur med strekking til et punkt med moderat motstand. Penistrykket skal opprettholdes i 30 sekunder, deretter slippes med en hvileperiode på 30 sekunder før penismodellerings teknikken gjentas for totalt 3 modelleringsforsøk som varer 30 sekunder hver.

I tillegg til ambulante penismodelleringsprosedyrer skal pasienter gis instruksjoner for den riktige teknikken for å selv utføre penismodelleringsaktiviteter hjemme, hver dag i 6 uker etter legens penisplakkmodellering. Dette gjøres ved hver behandlingssyklus. Detaljerte instruksjoner finnes i pakningsvedlegget.

Dersom kurvaturdeformiteten er under 15 grader etter første, andre eller tredje behandlingssyklus, eller dersom legen avgjør at videre behandling ikke er klinisk indisert, skal påfølgende behandlingssykluser ikke administreres.

Sikkerheten av flere enn én behandlingssyklus med Xiapex for Peyronies sykdom er ikke kjent.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Behandling av Peyronies plakk som omfatter urinrøret i penis på grunn av potensiell risiko for denne strukturen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Allergiske reaksjoner

Etter injeksjon av Xiapex kan det forekomme en kraftig allergisk reaksjon, og pasienter må observeres i 30 minutter før de forlater klinikken for å se etter tegn eller symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon, f.eks. omfattende rødhet eller utslett, hevelse, tilsnøring av halsen eller pustevansker. Pasienter skal anmodes om å søke legehjelp umiddelbart hvis de opplever noen av disse tegnene eller symptomene. Legemidler for akutt behandling av potensielle allergiske reaksjoner skal være tilgjengelige.

En anafylaktisk reaksjon ble rapportert i en klinisk studie etter markedsføring, hos en pasient som tidligere var eksponert for Xiapex for behandling av Dupuytren's kontraktur. Dette demonstrerte at kraftige reaksjoner, inkludert anafylaksi, kan forekomme etter Xiapex-injeksjoner. Noen pasienter

med Dupuytren's kontraktur utviklet IgE-anti-legemiddelantistoffer i større proporsjoner og høyere titer med påfølgende Xiapex-injeksjoner.

I den dobbeltblindede delen av de tre fase-3 placebokontrollerte kliniske studiene av Dupuytren's kontraktur, fikk 17 % av pasientene som ble behandlet med Xiapex milde reaksjoner (dvs. kløe) etter opptil 3 injeksjoner. Forekomsten av Xiapex-assosiert kløe økte etter flere Xiapex-injeksjoner hos pasienter med Dupuytren's kontraktur.

I den dobbeltblindede delen av de to fase 3 placebokontrollerte kliniske studiene av Peyronies sykdom hadde en større del av Xiapex-behandlede pasienter (4 %) sammenlignet med placebobehandlede pasienter (1 %) lokalisert kløe etter opptil 4 behandlingssykluser (som involverte opptil 8 Xiapex-injeksjoner). Forekomsten av Xiapex-assosiert kløe var lik etter hver injeksjon uavhengig av antallet injeksjoner administrert.

Seneruptur eller annen alvorlig skade i den injiserte fingeren/hånden i behandlingen av Dupuytren's kontraktur

Xiapex skal kun injiseres i Dupuytren-strengen. Siden Xiapex løser opp kollagen, må forsiktighet utvises for å unngå å injisere i sener, nerver, blodkar eller andre kollagenholdige strukturer i hånden. Injeksjon av Xiapex i kollagenholdige strukturer kan resultere i skade på disse, og muligens permanent skade som seneruptur eller ligamentskade. Ettersom kliniske studier indikerer en økt risiko for seneruptur og ligamentskade ved behandling av PIP-kontrakturer med Xiapex, bør det utvises forsiktighet ved injeksjon i strenger som kontrakter PIP-ledd. Dette er spesielt viktig når det gjelder strenger ved PIP-leddet på femte finger. Ved injeksjon i en streng som påvirker et PIP-ledd i femte finger, skal kanylen ikke innføres dypere enn 2 til 3 mm, og ikke mer enn 4 mm distalt for palmar-digital folden. Pasienten skal anmodes om å overholde behandlingsinstruksjonene (se pkt. 4.2) og å oppsøke lege med én gang dersom det oppstår problemer med å bøye fingeren etter at hevelsen har gått ned (symptom på seneruptur).

De fleste pasienter som opplever seneruptur/ligamentruptur eller -skade, har etter dette gjennomført vellykket kirurgisk inngrep. Tidlig diagnostisering og rask evaluering og behandling er viktig ettersom seneruptur/ligamentskade potensielt kan påvirke håndens funksjon.

Pasienter med Dupuytren's kontraktur med fester til huden kan ha høyere risiko for hudlesjoner, grunnet den farmakologiske effekten til Xiapex og effekten av fingerekstensjonsprosedyren på huden som ligger over strengen man ønsker å behandle.

Tilfeller av hudlaserasjon som krever hudtransplantasjon etter en fingerekstensjonsprosedyre, er rapportert etter markedsføring. Tegn eller symptomer som kan indikere alvorlig skade i den behandlede fingeren/hånden etter injeksjon eller manipulasjon, bør umiddelbart evalueres, ettersom kirurgisk inngrep kan være nødvendig. En kontrollert studie etter markedsføring har vist høyere forekomst av hudlaserasjon etter to samtidige injeksjoner i samme hånd (se også pkt. 4.8).

Korporal ruptur (penisfraktur) eller annen alvorlig skade på penis i behandlingen av Peyronies sykdom

Injeksjon av Xiapex i strukturer som inneholder kollagen, for eksempel corpora cavernosa i penis, kan føre til skade på disse strukturene og mulig skade som korporal ruptur (penisfraktur). Derfor må Xiapex kun injiseres inn i Peyronies plakket, og det må passes nøye på å unngå å injisere inn i urinrøret, nerver, blodkar, corpora cavernosa og andre strukturer i penis som inneholder kollagen.

Korporal ruptur ble rapportert som en alvorlig bivirkning etter Xiapex-injeksjon hos 5 av 1044 pasienter (0,5 %) i de kontrollerte og ukontrollerte kliniske studiene av Peyronies sykdom. Hos andre Xiapex-behandlede pasienter (9 av 1044, 0,9 %) ble det rapportert om en kombinasjon av penisekkymose eller -hematom, plutselig detumescens og/eller en «smellelyd» eller -følelse i penis, og i disse tilfellene kan ikke en diagnose av korporal ruptur utelukkes.

Kraftig penishematom ble også rapportert som en bivirkning hos 39 av 1044 pasienter (3,7 %) i de kontrollerte og ukontrollerte studiene av Peyronies sykdom.

Tegn og symptomer som kan gjenspeile alvorlig skade på penis, må raskt evalueres for å vurdere om det er korporal ruptur eller kraftig penishematom, noe som kan kreve kirurgisk intervensjon.

Bruk hos pasienter med koagulasjonsforstyrrelser

Xiapex må brukes med forsiktighet hos pasienter med koagulasjonsforstyrrelser eller pasienter som bruker antikoagulantia. I de tre dobbeltblindede, placebokontrollerte fase-3-studiene av Dupuytren's kontraktur, rapporterte 73 % av pasientene som fikk behandling med Xiapex blodutredelse eller kontusjon, og 38 % rapporterte om blødning ved injeksjonsstedet. I de to dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studiene av Peyronies sykdom utviklet 65,5 % av Xiapex-behandlede pasienter penishematom og 14,5 % utviklet penisekkymose. Sikkerhet og effekt av Xiapex hos pasienter som får annen antikoagulantia enn opptil 150 mg acetylsalisylsyre pr. dag før administrasjon av Xiapex, er ikke kjent. Bruk av Xiapex hos pasienter som har fått antikoagulantia (med unntak av opptil 150 mg acetylsalisylsyre daglig) innen 7 dager før de får en injeksjon med Xiapex, er ikke anbefalt.

Immunogenisitet

Som ved ethvert legemiddel av ikke-humant protein, kan pasienter utvikle antistoffer mot det terapeutiske proteinet. I kliniske studier ble blodprøver fra pasienter med Dupuytren's kontraktur og Peyronies sykdom analysert ved flere anledninger for antistoffer mot proteinkomponentene i legemidlet (AUX-I OG AUX-II).

I de kliniske studiene av Dupuytren's kontraktur, ved Dag 30 etter første injeksjon, hadde 92 % av pasientene påvisbare sirkulerende antistoffer mot AUX-I og AUX-II, og 86 % av pasientene mot AUX-II. Fem år etter den første injeksjonen med Xiapex var 92,8 % og 93,4 % av pasientene seropositive for henholdsvis anti-AUX-I og anti-AUX-II.

Nesten alle pasienter hadde positive titre for anti-AUX-I-antistoffer (97,9 %) og anti-AUX-II-antistoffer (97,5 %) 60 dager etter to injeksjoner gitt samtidig.

I de kliniske studiene av Peyronies sykdom, ved uke 6 etter første behandlingssyklus med Xiapex, hadde cirka 75 % av pasientene antistoffer mot AUX-I og cirka 55 % av pasientene hadde antistoffer mot AUX-II. Seks uker etter den åttende injeksjonen (fjerde behandlingssyklus) med Xiapex utviklet >99 % av Xiapex-behandlede pasienter høye titre med antistoffer mot både AUX-I og AUX-II. Nøytraliserende antistoffer ble analysert for et undersett på 70 prøver valgt til å representere responser fra antistoff med høy og lav titerbinding ved uke 12 av behandlingen. For hver forsøksperson som det ble hentet en uke 12. prøve fra, ble de korresponderende prøvene fra uke 6, 18, 24 og 52 analysert hvis de også var positive for antistoffbinding. Nøytraliserende antistoffer for AUX-I eller AUX-II ble påvist hos henholdsvis 60 % og 51,8 % av pasientene som ble testet.

Hos pasienter behandlet for disse to indikasjonene, var det ingen sannsynlig korrelasjon mellom antistoffrekvens, antistofftiter eller nøytraliserende status og klinisk respons eller bivirkninger.

Ettersom enzymene i Xiapex har en viss sekvenslikhet med humane matriksmetalloproteinaser (MMP), kan anti-legemiddel-antistoff (ADA) teoretisk interferere med humane MMP. Det er ikke sett noen sikkerhetsproblemer relatert til hemming av humane MMP, og spesielt ingen bivirkninger som indikerer utvikling eller forverring av autoimmune sykdommer eller utvikling av muskel-skjelett-syndrom (MSS). Selv om det ikke foreligger kliniske bevis fra nåværende sikkerhetsdata på at muskel-skjelett-syndrom kan utvikles etter administrasjon av Xiapex, kan muligheten for at dette kan skje ikke utelukkes. Hvis dette syndromet skulle utvikles, vil det utvikles progressivt, og det karakteriseres av ett eller flere av følgende tegn og symptomer: Artralgi, myalgi, stivhet i ledd, stivhet i skuldre, håndødem, fibrose i håndflaten og fortykning eller dannelse av knuter i senene.

Kirurgi etter behandling

Påvirkning av tidligere behandling med Xiapex på etterfølgende kirurgi, hvis nødvendig, er ikke kjent.

Spesielle penistilstander/-sykdommer ikke studert i kliniske studier

Xiapex-behandling hos pasienter med forkalket plakk som kan ha interferert med injeksjonsteknikken, chordee sammen med eller i fraværet av hypospadi, trombose i den dorsale penisarterien og/eller -venen, infiltrasjon av en benign eller malign masse som fører til peniskurvatur, infiltrasjon av et infeksiosøst stoff, for eksempel ved *lymphogranuloma venereum*, ventral kurvatur av en hvilken som helst årsak og isolert timeglassdeformitet av penis, har ikke blitt studert, og behandling av disse pasientene bør unngås.

Langsiktig sikkerhet av Xiapex i Peyronies sykdom er ikke fullt ut karakterisert.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, og er praktisk talt "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det har ikke blitt utført noen formelle legemiddelinteraksjonsstudier med Xiapex. Det er ikke noen målbar systemisk eksponering etter en enkelt injeksjon med Xiapex hos pasienter med Dupuytren's kontraktur og kun minimal og kortlivet systemisk eksponering av Xiapex hos pasienter med Peyronies sykdom.

Det var ingen klinisk betydningsfulle forskjeller i forekomsten av bivirkninger etter behandling med Xiapex basert på alvorlighetsgraden av baseline erektil dysfunksjon eller samtidig bruk av fosfodiesterase type 5-hemmere (PDE5).

Selv om det ikke finnes noe klinisk bevis for en interaksjon mellom tetracyklin og antracyklin/antrakinolon-antibiotika og antrakinon-derivater og Xiapex, er det sett at slike derivater hemmer matriksmetalloproteinase-mediert nedbrytning av kollagen ved farmakologisk relevante konsentrasjoner *in vitro*. Bruk av Xiapex hos pasienter som har fått tetracyklin-antibiotika (f.eks. doxycyklin) i løpet av de siste 14 dager før de får en injeksjon med Xiapex, anbefales derfor ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og fertilitet

Ingen kliniske data fra eksponering ved graviditet er tilgjengelig for Xiapex. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på fertilitet, graviditet eller embryonal/føtal utvikling (se pkt. 5.3). Studier på fødsel eller postnatal utvikling er ikke utført siden humane farmakokinetikkstudier viser at mengden Xiapex i systemisk sirkulasjon ikke er kvantifiserbar etter injeksjon i en Dupuytren-streng (se pkt. 5.1). Pasienter utvikler anti-legemiddel-antistoff (ADA) etter gjentatt administrering, og kryssreaksjon av ADA mot endogen MMP som er involvert ved graviditet og fødsel, kan ikke utelukkes. Potensiell risiko for mennesker med hensyn til fødsel og postnatal utvikling er ukjent. Xiapex anbefales derfor ikke ved graviditet og behandling bør utsettes til etter graviditet.

Peyronies sykdom forekommer utelukkende hos voksne mannlige pasienter, og det finnes derfor ingen relevant informasjon for bruk hos kvinner. Lave nivåer av Xiapex var målbare i plasmaen til evaluerbare mannlige pasienter i opptil 30 minutter etter administrasjon av Xiapex i penisplakket til pasienter med Peyronies sykdom (se pkt. 5.2).

Amming

Det er ukjent om kollagenasen *clostridium histolyticum* blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det må utvises forsiktighet ved administrering av Xiapex til ammende kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xiapex kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av hevelse og smerte som kan hemme bruken av den behandlede hånden ved Dupuytren's sykdom. Andre mindre

påvirkninger av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner inkluderer svimmelhet, parestesi, hypestesi, samt hodepine som også har blitt rapportert etter injeksjon med Xiapex. Pasienter må anmodes om å unngå potensielt farlige gjøremål som å kjøre bil eller bruke maskiner inntil det er trygt å gjøre det, eller som anbefalt av legen.

4.8 Bivirkninger

Dupuytren's kontraktur

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De hyppigst rapporterte bivirkningene i løpet av kliniske studier med Xiapex (272 av 409 pasienter fikk opptil tre enkeltinjeksjoner av Xiapex, og 775 pasienter fikk to samtidige injeksjoner i samme hånd) var lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som perifert ødem (lokalt på injeksjonsstedet), kontusjon (inkludert blodutredelse), blødning på injeksjonsstedet og smerte på injeksjonsstedet. Reaksjoner på injeksjonsstedet var svært vanlige, de oppstod hos et stort flertall av pasientene, var stort sett milde til moderate i alvorlighetsgrad og avtok generelt 1-2 uker etter injeksjonen. Det ble rapportert alvorlige bivirkninger som seneruptur (6 tilfeller), tendinit (1 tilfelle), andre ligamentskader (2 tilfeller) og komplekst regionalt smertesyndrom (1 tilfelle) i forbindelse med bruk av legemidlet. Anafylaktisk reaksjon ble rapportert hos en pasient som tidligere har blitt behandlet med Xiapex (1 tilfelle).

Bivirkningstabell

Tabell 1 presenterer bivirkningene etter organklasser og frekvens, ved bruk av følgende inndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkninger som er rapportert fra kliniske studier, er de som inntraff i de dobbeltblindede placebokontrollerte fase 3-studiene for behandling av Dupuytren's kontraktur hos voksne pasienter med følbare streng (AUX-CC-857, AUX-CC-859) og de kliniske studiene etter markedsføring (AUX-CC-864, AUX-CC-867) for to samtidige injeksjoner i samme hånd.

Tabell 1: Bivirkningstabell.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Cellulitt på injeksjonsstedet Lymfangitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfadenopati	Smerte i lymfeknute	Trombocytopeni Lymfadenitt
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet Anafylaktisk reaksjon
Psykiatriske lidelser			Desorientering Agitasjon Insomni Irritasjon Rastløshet
Nevrologiske sykdommer		Parestesi Hypestesi Brennende følelse Svimmelhet Hodepine	Komplekst regionalt smertesyndrom Monoplegi Vasovagal synkope Tremor Hyperestesi
Øyesykdommer			Øyelokksødem

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Karsykdommer			Hematom Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Dyspné Hyperventilering
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme	Diaré Oppkast Smerte i øvre abdomen
Hud- og underhudssykdommer	Kløe Blodutredelse	Blodblimme ^a Blemme Utslett Erytem Hyperhidrose	Erytematøst eller makuløst utslett Eksem Hevelse i ansiktet Hudsykdommer som hudavskalling, lesjoner, smerter, stram hud, hudmisfarging eller skorpe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerte i ekstremitet	Artralgi Klump i armhulen Hevelse i ledd Myalgi	Smerter i brystveggen, lysken, nakken eller skulderen, Muskel- og skjelettubehag eller stivhet, Stivhet eller knitring i ledd Ubehag i arm eller ben Tendinitt Muskelspasmer eller -svakhet
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Ømhet i bryst Brysthypertrofi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem ^c Blødning, smerter eller hevelse på injeksjonsstedet Ømhet	Aksillesmerte Inflammasjon Varme, erytem, inflammasjon, vesikler eller kløe på injeksjonsstedet Hevelse	Lokal hevelse Feber Smerte Ubehag Tretthet Varmefølelse Influensalignende sykdom Reaksjon på injeksjonsstedet, ubehag, irritasjon, Følelseløshet, avskalling, knute eller misfarging på injeksjonsstedet
Undersøkelser			Palpabel lymfeknute Økt alaninaminotransferase Økt aspartataminotransferase Økt kroppstemperatur

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kontusjon	Hudlaserasjon ^{a,b}	Seneruptur Ligamentskade Skade i arm eller ben Åpent sår Sårsprik

- rapportert med en høyere insidens (svært vanlig) hos pasienter som fikk to samtidige injeksjoner med Xiapex i samme hånd, sammenlignet med forsøkspersoner behandlet med opptil tre enkeltinjeksjoner i de placebokontrollerte, pivotale fase 3-studiene av Dupuytren's kontraktur.
- “hudlaserasjon” inkluderer “laserasjon på injeksjonsstedet” og “laserasjon”.
- “perifert ødem” inkluderer “ødem på injeksjonsstedet” og “ødem”

Insidensen av hudlaserasjon (29,1 %) var høyere for forsøkspersoner behandlet med to samtidige injeksjoner av Xiapex i den historisk kontrollerte kliniske studien AUX-CC-867 sammenlignet med forsøkspersoner behandlet med opptil tre enkeltinjeksjoner i de placebokontrollerte, pivotale fase 3-studiene av Dupuytren's kontraktur (CORD I og CORD II) (8,8 %). De fleste hudlaserasjonene oppsto på dagen for manipulasjon. En høyere insidens av hudlaserasjon kan tilskrives mer intense fingerekstensjonsprosedyrer hos pasienter som fikk anestesi i hånden. I studien AUX-CC-867 fikk de fleste (85 %) av forsøkspersonene lokalbedøvelse før fingerekstensjonsprosedyren.

Det ble ikke rapportert om andre klinisk relevante forskjeller mellom to samtidige injeksjoner av Xiapex i samme hånd og opptil tre enkeltinjeksjoner av Xiapex når det gjelder typer av rapporterte bivirkninger (dvs. de fleste bivirkningene var lokale til den behandlede ekstremiteten og av mild eller moderat intensitet).

Den totale sikkerhetsprofilen var lik uavhengig av tidspunktet for fingerekstensjonsprosedyren etter injeksjon (dvs. 24 timer, 48 timer og ≥ 72 timer etter injeksjon) blant pasienter som hadde fått to samtidige injeksjoner av Xiapex i studien AUX-CC-867.

Peyronies sykdom

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen var lik i de to dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studiene (832 mannlige pasienter, 551 pasienter fikk Xiapex) og i en åpen fase 3-studie (189 mannlige pasienter) av pasienter som tidligere hadde fått placebo i kontrollerte studier. I de to dobbeltblinde placebokontrollerte fase 3-studiene var de fleste bivirkningene lokalt i penis og lysken, og de fleste av disse bivirkningene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad, og de fleste (79 %) ble løst innen 14 dager etter injeksjon. Bivirkningsprofilen var tilsvarende etter hver injeksjon uavhengig av antallet injeksjoner som ble administrert. De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 25 %) under de klinisk kontrollerte studiene av Xiapex var hematom i penis, hevelse i penis og smerter i penis. Kraftig hematom i penis, inkludert kraftig hematom ved injeksjonsstedet, ble rapportert med frekvensen «svært vanlige».

I de kontrollerte og ukontrollerte kliniske studiene av Xiapex for Peyronies sykdom, ble korporal ruptur og andre alvorlige penisskader rapportert som mindre vanlige (se pkt. 4.4).

En smellelyd eller følelse av smell i penis, noen ganger beskrevet som «ryking» eller «brekking» og noen ganger etterfulgt av detumescens, hematom og/eller smerter, ble rapportert hos 73/551 (13,2 %) av Xiapex-behandlede pasienter og 1/281 (0,3 %) av placebobehandlede pasienter totalt i studiene 1 og 2.

Bivirkningstabell

Tabell 2 presenterer bivirkningene etter organklassesystem og frekvens, ved bruk av følgende inndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og ikke kjent: kan ikke anslås utifra tilgjengelige data. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkninger som er rapportert fra kliniske studier, er de som inntraff i de dobbeltblindede placebokontrollerte fase 3-studiene.

Tabell 2: Bivirkningstabell.

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Soppinfeksjon i huden Infeksjon Øvre luftveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Smerte i lymfeknute Eosinofili Lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet overfor legemidlet Anafylaktisk reaksjon*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Væskeretensjon
Psykiatriske lidelser			Unormale drømmer Depresjon Seksuell hemning
Nevrologiske sykdommer			Hodepine Svimmelhet Dysgeusi Parestesi Brennende følelse Hyperestesi Hypoestesi
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus
Hjertesykdommer			Takykardi
Karsykdommer			Hematom Hypertensjon Blødning Lymfangiopati Overfladisk tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Hoste
Gastrointestinale sykdommer			Abdominal distensjon Forstoppelse
Hud- og underhudssykdommer		Blodblemme Misfarging av hud	Erytem Penisulcerasjon Erytematøst utslett Nattsvette Hudlidelse, -knuter, -granulom, -blemme, -irritasjon eller -ødem Pigmenteringslidelse Hyperpigmentering i huden
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Smerter i rygg, underliv eller lysken Ligamentlidelse

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
			Ligamentsmerter Ubehag i muskler/skjelett
Sykdommer i nyre og urinveier			Dysuri Urineringsstrang
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Penishematom ^a , hevelse ^b , smerter ^c eller ekchymose ^d	Penisblemmer Genital kløe Smertefull ereksjon Erektile dysfunksjon Dyspareuni Peniseritem	Penisadhesjon Penislidelse Progresjon av Peyronies sykdom Seksuell dysfunksjon Skrotalt erytem Genitalt ubehag Genital blødning Bekkenmerter Redusert penisstørrelse Penisvenetrombose Skrotalt ødem Skrotale smerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Vesikler eller kløe på injeksjonsstedet Lokalisert ødem Knuter Suprapubisk smerte	Varmefølelse Reaksjon eller misfarging på injeksjonsstedet Feber Hevelse Asteni Frysninger Cyste Indurasjon Influensalignende sykdom Ødem Utskillelse av puss Ømhet
Undersøkelser			Økt blodglukose Økt systolisk blodtrykk Økt kroppstemperatur
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Smerter ved prosedyre	Penisfraktur Hudlaserasjon Åpent sår Skrotalt hematom Leddskade Penisskade

a Inkluderer: hematom på injeksjonsstedet og penishematom ble rapportert med den ordrette termen for blåmerkedannelse på penis eller på injeksjonsstedet hos 87 % av pasientene.

b Inkluderer: hevelse på injeksjonsstedet, penisødem, lokal hevelse, skrotal hevelse og ødem på injeksjonsstedet.

c Inkluderer: smerter på injeksjonsstedet, smerter i penis og ubehag på injeksjonsstedet.

d Inkluderer: kontusjon, ekchymose, penisblødning og blødning på injeksjonsstedet.

* rapportert fra en klinisk studie etter markedsføring hos en pasient som tidligere var blitt eksponert for Xiapex for behandlingen av Dupuytren's kontraktur.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Administrasjon av høyere doser av Xiapex enn anbefalt forventes å gi økte lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Rutinemessig støttende pleie og symptomatisk behandling må gis ved overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre legemidler mot sykdom i muskel-skjelettsystemet - enzymer, ATC-kode: M09AB02

Xiapex er et lyofilisert produkt til parenteral administrasjon, og inneholder kollagenase *clostridium histolyticum* som består av to kollagenaser i et definert masseforhold. Disse kollagenasene, som kalles AUX-I og AUX-II, er representative for de to største kollagenaseklassene (Klasse I og Klasse II) som produseres av *Clostridium histolyticum*. AUX-I og AUX-II er enkle polypeptidkjeder som består av om lag 1000 aminosyrer av kjent sekvens med molekylvekt på henholdsvis 114 kDa og 113 kDa, bestemt ved massespektrometri. De to polypeptidene renses ved kromatografiske trinn som er vanlig for separasjon og isolering av bioterapeutiske proteiner, og gir en konsekvent, godt karakterisert og kontrollert blanding av to kollagenase-enzymmer.

Siden kollagenlyserings-prosessen etter administrasjon av Xiapex er lokal og ikke krever eller resulterer i kvantifiserbare systemiske nivåer av AUX-I og AUX-II, kan primær farmakodynamisk aktivitet av Xiapex ikke evalueres hos pasienter, og slike studier er derfor ikke utført.

Virkningsmekanisme

Kollagenaser er proteinaser som hydrolyserer kollagen under fysiologiske forhold. Xiapex består av en blanding av Klasse I (AUX-I) og Klasse II (AUX-II) klostridial kollagenase i et definert masseforhold. De to klassene av kollagenaser har lignende, men komplementær, substratspesifisitet. Begge kollagenasene kløyver interstitielt kollagen effektivt, men på forskjellige steder på molekylet; i tillegg foretrekker de forskjellige konformasjoner (trippelheliks versus denaturert eller kløyvet). Disse forskjellene gjør det mulig for disse to enzymklassene å bryte ned kollagen på en komplementær måte. Klasse I-kollagenaser (alfa, beta, gamma og eta) er produktene av *colG*-genet, de initierer hydrolyse av kollagen nær amino- og karboksy-endene i trippelheliks-domenene og genererer store proteolytiske fragmenter. Klasse II-kollagenaser (delta, epsilon og zeta) er derimot produkter av *colH*-genet, og deres initiale kløyvingssteder er lokalisert i kollagenmolekylets indre og genererer mindre kollagenfragmenter. Begge klasser av kollagenaser gir hurtig hydrolyse av gelatin (denaturert kollagen) og små kollagenpeptider, mens Klasse II har høyere affinitet for små kollagenfragmenter. Klasse I kløyver uløselig trippelheliks-kollagen med høyere affinitet enn Klasse II-kollagenase. Sammen gir disse kollagenasene bred hydrolytisk aktivitet mot kollagen.

Dupuytren's kontraktur

Injeksjon av Xiapex inn i en Dupuytren's streng som hovedsakelig består av interstitielt kollagen type I og III, fører til enzymatisk ruptur av strengen.

Peyronies sykdom

Tegnene og symptomene på Peyronies sykdom forårsakes av kollagenplakk. Injeksjon av Xiapex inn i et Peyronies plakk, som hovedsakelig består av kollagen, kan føre til enzymatisk ruptur av plaketten. Etter denne rupturen av plaketten reduseres peniskurvaturdeformiteten og pasientens plage forårsaket av Peyronies sykdom.

Klinisk effekt og sikkerhet

Dupuytren's kontraktur

Effekten av Xiapex 0,58 mg ble evaluert i to sentrale randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier, CORD I (AUX-CC-857) og CORD II (AUX-CC-859) med voksne pasienter med Dupuytren's kontraktur. Den dobbeltblindede studiepopulasjonen besto av 409 pasienter der 272 fikk Xiapex 0,58 mg og 137 fikk placebo. Gjennomsnittsalderen var 63 år (område 33 til 89 år), og 80 % av pasientene var menn. Ved studieopptak hadde pasientene i de kliniske studiene: (1) en fleksjonskontraktur med palpabel streng i minst én finger (ikke tommelen) på 20° til 100° i et MCP-ledd eller 20° til 80° i et PIP-ledd og (2) en positiv "table top test", definert som manglende evne til og samtidig plassere den affekterte fingeren/fingrene og håndflaten mot en bordflate. Strengen som påvirker et utvalgt primærledd ble gitt inntil 3 injeksjoner med 0,58 mg Xiapex eller placebo. En fingerekstensjonsprosedyre ble utført ca. 24 timer etter injeksjonen for å lette ruptur av strengen. Hver injeksjon ble utført med ca. 4 ukers mellomrom.

Primært endepunkt i hver studie var å undersøke andelen av pasienter som oppnådde reduksjon i kontraktur i det utvalgte primærleddet (MCP eller PIP) til 5° eller mindre i forhold til normalt, ca 4 uker etter siste injeksjon. Andre endepunkt inkluderte ≥ 50 % reduksjon fra baseline i grad av kontraktur, prosent endring fra baseline i grad av kontraktur, endring fra baseline i bevegelse, global pasientvurdering av behandlingstilfredshet og global legevurdering av alvorlighetsgrad.

Xiapex viste klinisk signifikant nytte i forhold til placebo hos andelen av pasienter som nådde det primære endepunktet reduksjon i kontraktur i alle ledd som ble behandlet til 5° eller mindre, ca. 4 uker etter siste injeksjon (MCP og PIP, kun MCP, kun PIP). For pasienter som oppnådde en kontraktur i det utvalgte leddet på 5° eller mindre, krevdes det gjennomsnittlig 1,5 injeksjoner for å oppnå dette i de 2 studiene. Xiapex viste også en klinisk signifikant virkning i forhold til placebo i å redusere graden av kontraktur og øke både grad av bevegelse fra baseline for alle ledd som ble behandlet (MCP og PIP, kun MCP, kun PIP) og total pasienttilfredshet med behandlingen.

Tabell 3 viser demografiske karakteristika og baseline-karakteristika for studiepopulasjonen, og Tabell 4-5 viser resultatene av de største effekt-endepunktene som ble målt i de 2 dobbeltblindede placebokontrollerte studiene (CORD I (AUX-CC-857) og CORD II (AUX-CC-859)).

Tabell 3.
Demografiske karakteristika og baseline-karakteristika
Dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-studier (CORD I, CORD II)

VARIABEL	Xiapex (N=249)	Placebo (N=125)
Alder (år) Gjennomsnitt	62,7	64,2
Alderskategori (år), 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)
Kjønn, n (%)		
Menn	210 (84,3)	91 (72,8)
Kvinner	39 (15,7)	34 (27,2)
Familiær historie med Dupuytrens sykdom, n (%)		
Ja	107 (43,0)	62 (49,6)
Nei	142 (57,0)	63 (50,4)
Legens vurdering av alvorlighetsgrad ved baseline		
Mild	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Moderat	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
Alvorlig	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Mangler ¹	2 (0,8 %)	-

Merk: Inkluderer alle pasienter som fikk minst 1 injeksjon med dobbeltblindet studielegemiddel (Xiapex 0,58 mg eller placebo).

¹ Ble ikke brukt til å kalkulere legens vurdering av alvorlighetsgrad ved baseline i prosent – reelt antall (nevner) på N=247 ble brukt.

Tabell 4.
Prosentvis antall pasienter som oppnådde reduksjon i kontraktur til 5° eller mindre
(Siste injeksjon)

BEHANDLET PRIMÆRE LEDD	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Alle ledd p-verdi	N=203^c	N=103^c	N=45	N=21
	64,0 %	6,8 %	44,4 %	4,8 %
	<0,001	-	<0,001	-
MCP-ledd^a p-verdi	N=133	N=69	N=20	N=11
	76,7 %	7,2 %	65,0 %	9,1 %
	<0,001	-	0,003	-
PIP-ledd^b p-verdi	N=70	N=34	N=25	N=10
	40,0 %	5,9 %	28,0 %	0,0 %
	<0,001	-	0,069	-

^a Metakarpofalangealledd; ^b Proksimalt interfalangealledd; ^c 2 primærledd ble ekskludert fra effektanalysen (1 ledd fra placebogruppen ble ikke evaluert og 1 ledd fra gruppen som ble behandlet med Xiapex hadde en baseline kontraktur på 0 grader før behandling).

Tabell 5.
Gjennomsnittlig økning i bevegelighet fra baseline
(Siste injeksjon)

BEHANDLET PRIMÆRE LEDD	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Alle ledd	N=203^c	N=103^c	N=45	N=21
Gj.snitt Baseline (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Gj.snitt Final (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Gj.snittlig økning (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
MCP-ledd^a	N=133	N=69	N=20	N=11
Gj.snitt Baseline (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Gj.snitt Final (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Gj.snittlig økning (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
PIP-ledd^b	N=70	N=34	N=25	N=10
Gj.snitt Baseline (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Gj.snitt Final (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Gj.snittlig økning (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a Metakarpofalangealledd; ^b Proksimalt interfalangealledd; ^c 2 primærledd ble ekskludert fra effektanalysen (1 ledd fra placebogruppen ble ikke evaluert og 1 ledd fra gruppen som ble behandlet med Xiapex hadde en baseline kontraktur på 0 grader før behandling).

Alle p-verdier <0,001 for alle sammenligninger mellom Xiapex og placebo, med unntak for PIP-ledd i studien CORD II som ikke var egnet for statistisk testing på grunn av en hierarkisk testprosedyre.

Legens vurdering av endring i alvorlighetsgrad av kontraktur ble rapportert som svært mye forbedret eller mye forbedret hos 86 % og 80 % av pasientene i Xiapex-gruppen sammenlignet med 3 % og 5 % av pasientene i placebogruppen for henholdsvis CORD I- og CORD II-studiene ($p < 0,001$). Basert på total pasienttilfredshet med behandlingen, rapporterte mer enn 85 % av pasientene i CORD I- og CORD II-studiene at de var enten ganske tilfreds eller svært tilfreds med behandlingen med Xiapex versus ca. 30 % som ble behandlet med placebo ($p < 0,001$). Større pasienttilfredshet korrelerte med forbedret bevegelighet ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Behandling med to samtidige injeksjoner

Administrasjon av to samtidige Xiapex-injeksjoner i Dupuytren's strenger i samme hånd ble evaluert i den kliniske studien AUX-CC-867, en historisk kontrollert, åpen, multisenterstudie med 715 voksne forsøkspersoner (1450 Xiapex-injeksjoner) ved Dupuytren's kontraktur. Fingerekstensjonsprosedyren ble utført omkring 24 til 72 timer etter injeksjon.

Primært effektendepunkt var fast fingerfleksjonskontraktur i den behandlede leddparundergruppen. En signifikant gjennomsnittlig forbedring (74,4 %) fra baseline til dag 31 ble observert samlet sett i fast fleksjonskontraktur etter administrasjon av to samtidige injeksjoner av Xiapex 0,58 mg (én injeksjon per ledd) i samme hånd, se tabell 6).

Forbedring ble observert uavhengig av leddtype eller fingerinvolvering (område: 60,5 % til 83,9 %). Forbedring av den totale faste fleksjonskontrakturen ble også observert uavhengig av tidspunktet for fingerekstensjon, 24, 48 eller 72 timer etter injeksjon, med en gjennomsnittlig forbedring ved dag 31 på henholdsvis 75,2 %, 74,8 % og 72,4 %. Det ble også sett en forbedring fra baseline i bevegelighet ved dag 31 for alle de behandlede leddparundergruppene, se tabell 6.

Tabell 6.

Total fast fleksjonskontraktur og bevegelse etter administrasjon av to samtidige injeksjoner av Xiapex 0,58 mg i same hånd, mITT-populasjon, studie AUX-CC-867 (første behandlingssyklus)

	Samme finger, 1 MP, 1 PIP (n=350)	Forskjellige fingre, begge MCP (n=244)	Forskjellige fingre, begge PIP (n=72)	Forskjellige fingre, 1 MCP, 1 PIP (n=58)	Totalt (n=724)
Total FFC (°)					
Baseline, gj.snitt (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Dag 31, gj.snitt (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Endring, gj.snitt (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
% endring, gj.snitt (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
Total ROM (°)					
Baseline, gj.snitt (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Dag 31, gj.snitt (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Endring, gj.snitt (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FFC = Fixed flexion contracture (Fast fleksjonskontraktur)

ROM = Range of motion (Bevegelse)

Klinisk suksess (en reduksjon av kontraktur til $\leq 5^\circ$ innen 30 dager) etter to samtidige injeksjoner av Xiapex (én per ledd) i samme hånd ble oppnådd i de fleste MCP-ledd (64,6 %) sammenlignet med 28,6 % av PIP-ledd etter en enkeltinjeksjon per påvirkede ledd. Tidspunktet for fingerekstensjon etter injeksjon hadde ingen innvirkning på hyppigheten av klinisk suksess for verken MCP- eller PIP-ledd. Klinisk betydningsfull forbedring i håndfunksjon som bestemt av URAM-skår (Unite´ Rhumatologique des Affections de la Main) ble observert ved dag 31 (-11,3) og dag 61 (-12,3).

Langtidseffekt og -sikkerhet

En langsiktig, ikke-behandlende oppfølgingsstudie ved år 2 til år 5 (AUX-CC-860) ble utført for å evaluere tilbakevendende kontraktur og langtidssikkerhet hos pasienter som fikk opptil 8 enkeltinjeksjoner med Xiapex 0,58 mg i en tidligere åpen eller dobbeltblind fase 3-studie med åpen utvidelsesstudie. Ingen sikkerhetssignaler ble identifisert blant pasientene som ble fulgt i 5 år etter den første injeksjonen med Xiapex i en tidligere klinisk studie. Flertallet av bivirkningene som ble rapportert under den langsiktige oppfølgingsperioden, var ikke- alvorlige, av mild eller moderat intensitet og var ikke forbundet med den lokale administreringen av Xiapex. Disse dataene støtter langtidssikkerhetsprofilen til Xiapex som bekrefter at det ikke ble identifisert noen sikkerhetsrisiko i løpet av den 5-årige oppfølgingsperioden.

Tilbakevendende ble vurdert i vellykket behandlede ledd (dvs. pasientene hadde tilbakevendende kontraktur til 5° eller mindre ved vurderingen på dag 30 etter den siste injeksjonen med Xiapex i en tidligere studie) og var definert som en økning i leddkontraktur på minst 20° i nærvær av en palpabel streng, eller leddet gjennomgikk medisinsk eller kirurgisk intervensjon for primært å korrigere ny eller forverret Dupuytren's kontraktur i det leddet. Data om tilbakevendingshyppighet over tid etter vellykket behandling med XIAPEX finnes i tabell 7.

Tabell 7.
Tilbakevendingshyppighet over tid for ledd som var vellykket behandlet med XIAPEx

Oppfølgings-intervall (dager)	N (%) ledd i hvert intervall ^a	N (%) tilbakevendende ledd i hvert intervall ^b	Kumulativ nominell tilbakevending etter leddtype (%)		Kumulativ e nominell tilbakevendingshyppighet (%) ^c	Nominell endring i tilbakevendingshyppighet vs forrige år (%)
			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
731–1095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1096–1460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1461–1825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^a Et ledd ble ansett i et intervall dersom hele vurderingen faller innenfor intervallet. Hele vurderingen startet den dagen behandlingen var vellykket (besøk etter siste injeksjon der målingen av 0° til 5° først ble registrert). Varigheten av vurderingen endte på den siste tilgjengelige målingen eller på dagen for medisinsk intervensjon for ledd uten tilbakevending og på dagen for tilbakevending for ledd med tilbakevending.

^b Et tilbakevendende ledd var et ledd som ble vurdert av undersøkeren til å ha en forverret Dupuytren's kontraktur grunnet en palpabel streng. Tilbakevendingsdagen var besøket der tilbakevendingen ble rapportert eller dagen for intervensjon dersom et ledd ble behandlet for forverret Dupuytren's kontraktur. For ledd som ble rapportert som tilbakevendende i en tidligere studie, var dagen for tilbakevending det første besøket med en fast fleksjonskontrakturmåling på 20° eller større etter rapporteringen av tilbakevending.

^c Den nominelle tilbakevendingshyppigheten var det totale antallet tilbakevendinger som oppsto før siste dag i intervallet delt på totalt antall ledd (×100).

Ny behandling av tilbakevendende kontrakturer

En studie, AUX-CC-862, ble utført på pasienter med Dupuytren's kontraktur som hadde tilbakevendende kontraktur i et ledd som ble behandlet effektivt med Xiapex i en tidligere klinisk studie. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert blant forsøkspersoner som ble behandlet på nytt med Xiapex. De fleste bivirkningene var ikke alvorlige, milde eller moderate i intensitet og var forbundet med lokal administrasjon av Xiapex eller til fingerekstensjonsprosedyren for å rupturere strengen. Den kliniske effekten i studie AUX-CC-862 var tilsvarende den som ble rapportert i studiene CORD I og CORD II. I studie AUX-CC-862 oppnådde 64,5 % av tilbakevendende MCP-ledd og 45,0 % av tilbakevendende PIP-ledd klinisk suksess etter ny behandling med opptil tre injeksjoner av Xiapex.

I rebehandlingsstudien AUX-CC-862 ble 150 anti-AUX-I-antistoffpositive prøver og 149 anti-AUX-II-antistoffpositive prøver vurdert for potensiell kryssreaktivitet med humane MMP-er-1, -2, -3, -8 og -13. Resultatene viste ingen kryssreaktivitet med noen av de fem MMP-ene som ble testet.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xiapex i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for behandling av Dupuytren's kontraktur (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Peyronies sykdom

Effekten av Xiapex ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier, Studie 1 (AUX-CC-803) og Studie 2 (AUX-CC-804), av voksne menn med Peyronies sykdom. Den dobbeltblindede studiepopulasjonen besto av 832 mannlige pasienter der 551 pasienter fikk Xiapex og 281 fikk placebo. Gjennomsnittsalderen var 58 år (område 23 til 84 år). Ved studieopptak må pasientene ha hatt peniskurvaturdeformitet på minst 30 grader i den stabile fasen av Peyronies sykdom. Pasienter ble utelukket dersom de hadde en ventral kurvaturdeformitet, en isolert timeglassdeformitet eller et forkalket plakk som kunne ha interferert med injeksjonsteknikken. Ved baseline var penissmerter enten ikke til stede eller var mild hos de fleste pasientene (98 %).

I disse studiene ble pasientene gitt opptil 4 behandlingssykluser med Xiapex eller placebo (ukene 0, 6, 12, 18) og ble deretter fulgt opp i en oppfølgingsperiode uten behandling (ukene 24–52). I hver behandlingssyklus ble det administrert to injeksjoner med Xiapex 0,58 mg eller to injeksjoner med placebo med 1 til 3 dagers mellomrom. En penismodelleringsprosedyre ble utført på pasienter ved studiestedet 1 til 3 dager etter den andre injeksjonen av syklusen. Behandlingssyklusen ble gjentatt ved cirka seks ukers intervaller opptil tre ganger til, maksimalt totalt 8 injeksjonsprosedyrer og totalt 4 modelleringsprosedyrer. I tillegg ble pasientene anmodet om å utføre penismodellering hjemme i seks uker etter hver behandlingssyklus.

I studiene 1 og 2 var de koprime endepunktene:

- den prosentvise endringen fra baseline til uke 52 i peniskurvaturdeformitet **og**
- endringen fra baseline til uke 52 i emnet Plagsomhet i spørreundersøkelsen for Peyronies sykdom (Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ))

Score i emnet Plagsomhet er en sammensetning av de følgende pasientrapporterte elementene: bekymring vedrørende smerter ved ereksjon, utseende av ereksjon og innvirkningen av Peyronies sykdom på samleie og på frekvens av samleie.

Xiapex-behandling forbedret peniskurvaturdeformitet betraktelig hos pasienter med Peyronies sykdom sammenlignet med placebo (tabell 9). Forbedringen i kurvaturdeformitet var numerisk tilsvarende blant pasienter med baselinedeformitet fra 30 til 60 grader og de med kurvaturdeformitet fra 61 til 90 grader.

Xiapex reduserte pasientrapporterte plager assosiert med Peyronies sykdom betraktelig, sammenlignet med placebo (tabell 10). Reduksjonen i score i emnet Plagsomhet var numerisk tilsvarende mellom pasientgruppene, stratifisert etter grad av kurvaturdeformitet ved baseline.(30 til 60 grader og 61 til 90 grader).

Tabell 8 gir sykdomskarakteristika ved baseline for studiepopulasjonen. Tabellene 9–10 gir resultater av de koprime effektendepunktene, målt i de 2 dobbeltblinde, placebokontrollerte studiene, AUX-CC-803 og AUX-CC-804.

Tabell 8. Baseline sykdomskarakteristika for pasienter^a med Peyronies sykdom (PD)

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX N=277	Placebo N=140	XIAPEX N=274	Placebo N=141
Gjennomsnittsalder (år) (Min–Maks)	57,9 (28–79)	58,2 (30–81)	57,3 (23–84)	57,6 (33–78)
Gjennomsnittsvarighet av PD (år) (Min–Maks)	3,9 (1,0–35,9)	4,8 (1,0–50,8)	4,2 (1,1–30,9)	3,4 (1,1–17,1)
Gjennomsnittlig peniskurvaturdeformitet (grader) (Min–Maks)	48,8 (30–90)	49,0 (30–89)	51,3 (30–90)	49,6 (30–85)
Spørreundersøkelse om Peyronies sykdom (PDQ) ^b , – Gjennomsnittlig pasientrapportert score i emnet PD-plagsomhet (område: 0–16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Historikk av erektil dysfunksjon N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Forsøkspersoner var fra ITT-populasjon og fikk minst én dose med studielegemiddel i studie 1 eller 2

^b Hver PDQ-vurdering krevde at forsøkspersonene hadde vaginalt samleie i de 3 månedene før fullføring

^c Høyere score representerer verre symptomer

Tabell 9. Gjennomsnittlig endring i peniskurvaturdeformitet fra baseline til uke 52 – Studiene 1 og 2

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Baseline gjennomsnitt (grader)	48,8 ^o	49,0 ^o	51,3 ^o	49,6 ^o
Gjennomsnittlig prosentvis endring ^a	-35,0 %	-17,8 %	-33,2 %	-21,8 %
Behandlingsforskjell (95 % KI)	-17,2 % ^b (-26,7 %, -7,6 %)		-11,4 % ^b (-19,5 %, -3,3 %)	

^a Gjennomsnittlig prosentvis endring, behandlingsforskjell, 95 % KI og p-verdi ble basert på en ANOVA-modell med faktorer for behandling, stratum for baseline peniskurvatur og deres interaksjon og bruk av siste observasjon utført (Last Observation Carried Forward – LOCF) i den modifiserte populasjonen som det er til hensikt å behandle (mITT). mITT-populasjonen ble definert som alle randomiserte forsøkspersoner som hadde både peniskurvaturdeformitetmåling og en PDQ-vurdering ved baseline og ved ett eller flere påfølgende tidspunkter.

^b p-verdi <0,01

Tabell 10. Gjennomsnittlig endring i score i emnet Plagsomhet for Peyronies sykdom fra baseline til uke 52 – Studiene 1 og 2

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Baseline gjennomsnitt	7,5	7,4	7,4	8,2
Gjennomsnittlig endring ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Behandlingsforskjell (95 % KI)	-1,2 ^b (-2,4, -0,03)		-1,1 ^b (-2,1, -0,002)	

^a Gjennomsnittlig endring, behandlingsforskjell, 95 % KI og p-verdi var alle basert på en ANOVA-modell med faktorer for behandling, stratum for baseline peniskurvatur og deres interaksjon og bruk av siste observasjon utført (*Last Observation Carried Forward – LOCF*) i den modifiserte populasjonen som det er til hensikt å behandle (mITT). mITT-populasjonen ble definert som alle randomiserte forsøkspersoner som hadde både peniskurvaturdeformitetmåling og PDQ-vurdering ved baseline og ved ett eller flere påfølgende tidspunkter.

^b p-verdi <0,05.

Xiapex ble ikke assosiert med forkortning av penislengde i kliniske studier for behandlingen av Peyronies sykdom.

En åpen fase 3-studie, AUX-CC-806, evaluerte sikkerhet og effekt av Xiapex. Inklusjons- og eksklusjonskriteriene i studien, samt behandlingsregimet og de koprimære effektendepunktene var de samme som i de pivotale AUX-CC-803- og AUX-CC-804-studiene. Pasientene ble imidlertid fulgt i opptil 36 uker. Totalt 189 pasienter ble inkludert og behandlet med Xiapex. Alle pasientene hadde deltatt i og fullført studiene AUX-CC-803 eller AUX-CC-804, hvor de hadde fått placebo.

Median alder for de inkluderte pasientene var 60, og strakk seg fra 33 til 77 år. Median varighet av sykdom var 4,9 år (fra 2,0 til 27,9 år). Erektile dysfunksjon ble rapportert hos 52,9 % av pasientene, og 27,5 % rapportert tidligere traumer til penis.

Tabellene 11-12 gir resultatene av de koprimære effektendepunktene målt i den åpne fase 3-studien AUX-CC-806.

Tabell 11. Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i kurvaturdeformitet ved uke 36 (LOCF) (mITT* populasjon) - studie AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Baselineverdi Gj.snitt (SD) Min.; maks.	46,9 (12,00) 30; 85
Uke 36 verdi (LOCF) Gj.snitt (SD) Min.; maks.	29,9 (15,56) 0; 80
% endring fra baseline Gj.snitt (SD) Min.; maks. 95 % KI av gj.snitt**	-36,3 (30,72) -100; 100 -41,6; -30,9

* mITT-populasjonen ble definert som alle randomiserte forsøkspersoner som hadde både en målt kurvaturdeformitet i penis og en PDQ-vurdering ved baseline og ved ett eller flere påfølgende tidspunkter.

** Basert på 95 % KI av gjennomsnittet og ikke inkludert null, ble den prosentvise endringen fra baseline ansett som statistisk signifikant.

Tabell 12. Gjennomsnittlig endring fra baseline i score for Peyronies sykdomsplager ved uke 36 (LOCF) (mITT * populasjon) - studie AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Baselineverdi Gj.snitt (SD) Min., maks.	6,3 (3,60) 1; 15
Uke 36 verdi (LOCF) Gj.snitt (SD) Min., maks.	3,9 (3,65) 0; 16
Endring fra baseline Gj.snitt (SD) Min., maks. 95 % KI av gj.snitt**	-2,4 (3,34) -12; 7 -3,0; -1,8

* mITT-populasjonen ble definert som alle randomiserte forsøkspersoner som hadde både en målt kurvaturdeformitet i penis og en PDQ-vurdering ved baseline og ved ett eller flere påfølgende tidspunkter.

** Basert på 95 % KI av gjennomsnittet og ikke inkludert null, ble den gjennomsnittlige endringen fra baseline ansett som statistisk signifikant.

Som en utforskende analyse, fullførte kvinnelige seksualpartnere to spørreskjemaer ved både screening-visitte og uke 36: PDQ for kvinnelige seksualpartnere (en tilpasning av Peyronies sykdomsplager og psykiske symptomdomener av PDQ for menn, scoret fra 0-12) og Female Sexual Function Index (FSFI, skala fra 2-36, hvor en høyere score representerer bedre seksuell funksjon). Til sammen 30 kvinnelige partnere deltok i studien. Ved studiestart var gjennomsnittlig (SD) Kvinnelig PDQ-score 4,7 (3,61) og 2,7 (3,06) i uke 36, det vil si en endring fra baseline på -2,0. Gjennomsnittlig (SD) FSFI-score ble 20,56 (10,08) ved baseline og 26,72 (7,73) i uke 36, en endring fra baseline på 7,54.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xiapex i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av Peyronies sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrasjon av enten en enkelt dose på 0,58 mg Xiapex til 16 pasienter med Dupuytren's kontraktur eller to samtidige injeksjoner på 0,58 mg Xiapex i samme hånd til 12 pasienter med Dupuytren's kontraktur, ble det ikke påvist noen målbare mengder av Xiapex i plasma fra 5 minutter til 30 dager etter injeksjon.

Etter hver av to administreringer i skadet område med 24 timers mellomrom, med Xiapex 0,58 mg inn i penisplaket hos 19 pasienter med Peyronies sykdom, var plasmanivåene av AUX-I og AUX-II hos pasienter med kvantifiserbare nivåer (henholdsvis 82 % og 40 % for AUX-I og AUX-II) minimale og kortlivede. De maksimale, individuelle plasmakonsentrasjonene av AUX-I og AUX-II var henholdsvis <29 ng/ml og <71 ng/ml. Alle plasmanivåene var under grensen for kvantifisering innen 30 minutter etter dosering. Det var ingen bevis på akkumulering etter to påfølgende injeksjoner av Xiapex administrert med 24 timers mellomrom. Ingen pasienter hadde kvantifiserbare plasmanivåer 15 minutter etter modellering av plaket på dag 3 (dvs. 24 timer etter injeksjon 2 på dag 2).

Distribusjon

Det har til dags dato ikke fremkommet bevis på systemisk toksisitet i de kliniske studiene hvor Xiapex ble administrert via lokal injeksjon i en Dupuytren-streng eller inn i Peyronies plaket.

Biotransformasjon

Ettersom Xiapex ikke er et substrat for cytokrom P450 eller andre enzymssystemer som metaboliserer legemidler, og siden ingen aktive metabolitter forventes, har det ikke blitt utført noen metabolisme-studier.

Eliminasjon

Ingen formelle studier på eliminasjon har blitt utført. Det er ikke noen målbar systemisk eksponering etter en enkelt injeksjon med Xiapex hos pasienter med Dupuytren's kontraktur og kun minimal og kortlivet systemisk eksponering av Xiapex hos pasienter med Peyronies sykdom.

Spesielle populasjoner

Ingen dosejustering er påkrevd i noen spesielle pasientgrupper, f.eks. eldre, pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon eller på grunn av kjønn eller rase.

Pediatrik populasjon

Xiapex har ikke blitt studert hos barn og ungdom fra 0-18 år og derfor er ingen farmakokinetiske data tilgjengelige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

I en enkeldosefase eller 61-dagers gjentatt dose-fasestudie (3 ganger i uken hver 3. uke i 3 sykluser) av intrapenil administrasjon av kollagenasen *clostridium histolyticum* hos hunder ved eksponeringer som var lavere eller tilsvarende den maksimale anbefalte dosen for mennesker basert på mg/m², var det ingen bevis for systemisk toksisitet.

Reproduksjonstoksisitet

Xiapex ble gitt intravenøst annenhver dag til både hann- og hunnrotter før de ble plassert sammen. I løpet av paring, brunsttid og implantasjon ble det ikke registrert noen effekter på brunstperioden, tubetransport, implantasjon og preimplantasjons-utvikling og/eller på libido eller epidydymal modning av spermier ved intravenøse doser på opptil 0,13 mg/dose (ca. 11 ganger høyere enn human dose basert på mg/m²). Det var ingen bivirkninger med hensyn til tidlig embryonal utvikling (noe som indikerer at det ikke er bevis på teratogenisitet) hos rotter. Ingen systemisk toksisitet ble sett ved noe doseintervall i denne studien.

Mutagenitet

Kollagenase *clostridium histolyticum* var ikke mutagen i *Salmonella typhimurium* (AMES-test) og spaltet ikke arvestoff, verken i en *in vivo*-analyse av mikronukleus hos mus eller i en *in vitro*-analyse av kromosomfeil i humane lymfocytter.

Karsinogenitet

Standard toårige biologiske tester med gnagere har ikke blitt utført med Xiapex. Karsinogen risiko er derfor ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Sakkarose

Trometamol

Saltsyre 2,4 % w/w (for justering av pH)

Oppløsningsvæske

Kalsiumkloriddihydrat

Natriumklorid

Vann til injeksjoner

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter rekonstituering anbefales det at produktet anvendes umiddelbart. Rekonstituert Xiapex kan oppbevares i romtemperatur (20 °C-25 °C) i inntil 1 time eller i kjøleskap ved 2 °C-8 °C i inntil 4 timer før administrering. Ved oppbevaring i kjøleskap må den rekonstituerte oppløsningen tempereres (til 20 °C-25 °C) i ca. 15 minutter før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Xiapex pulver leveres i et klart hetteglass av glass (3 ml, type I-glass) med gummipropp, aluminiumsforsigling og flip-off plastlokk (polypropylen).

Oppløsningsvæske: 3 ml oppløsning leveres i et klart hetteglass av glass (5 ml, type I glass) med gummipropp, aluminiumsforsigling og flip-off plastlokk (polypropylen).

Pakning med 1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med oppløsningsvæske

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for bruk og håndtering

Forberedelse – Prosedyre for rekonstituering

Hetteglasset med Xiapex, og hetteglasset med oppløsningsvæske til injeksjon ved rekonstituering, må oppbevares i kjøleskap. Før bruk må hetteglasset med Xiapex og hetteglasset med oppløsningsvæske til rekonstituering tas ut av kjøleskapet og oppbevares i romtemperatur i minst 15 minutter, men ikke lenger enn 60 minutter. Hvert hetteglass med Xiapex og steril rekonstitueringsvæske skal bare brukes for én enkel injeksjon. Hvis to strenger med påvirkede ledd på samme hånd skal behandles under én behandlingsvisitt, skal det brukes separate hetteglass og sprøyter for hver rekonstitusjon og injeksjon.

Steril teknikk må brukes og følgende prosedyre for rekonstituering følges:

1. Dupuytrens kontraktur: Leddet som skal behandles (MCP eller PIP) skal bekreftes da volum av oppløsningsvæske som kreves for rekonstituering bestemmes av type ledd (PIP-ledd krever et mindre volum for injeksjon).
Peyronies sykdom: Behandlingsområdet skal identifiseres og merkes med en kirurgisk penn på den erigerte penis.
2. Flip-off plastlokket skal fjernes fra begge hetteglassene. Gummiproppen og omkringliggende overflate på hetteglasset med Xiapex og hetteglasset med oppløsningsvæske til rekonstituering skal tørkes med steril alkohol (ingen andre desinfeksjonsmidler må brukes).
3. Kun den medfølgende oppløsningsvæsken til rekonstituering skal brukes; den inneholder kalsium som er nødvendig for aktiviteten til Xiapex. Ved bruk av en steril sprøyte som er kalibrert med graderinger på 0,01 ml, skal korrekt mengde av medfølgende oppløsningsvæske trekkes opp for å gi følgende:

Tabell 13. Volum som er påkrevd for administrasjon

Behandlingsområde	Oppløsningsvæske påkrevd for rekonstitusjon	Injeksjonsvolum som skal levere dosen av Xiapex 0,58 mg†
Dupuytrens MCP-ledd	0,39 ml	0,25 ml
Dupuytrens PIP-ledd	0,31 ml	0,20 ml
Peyronies plakk	0,39 ml	0,25 ml

†Merk at injeksjonsvolumet for levering av en dose på 0,58 mg er mindre enn det totale volumet som brukes for rekonstitusjon.

4. Oppløsningsvæsken skal sakte injiseres langs innsiden av hetteglasset som inneholder lyofilisert pulver med Xiapex. Hetteglasset som inneholder oppløsningen, skal ikke vendes eller ristes. Oppløsningen skal sakte roteres for å sikre at alt lyofilisert pulver har blitt oppløst. Sprøyten og kanylen som ble brukt til rekonstituering, skal deretter fjernes og kastes.
5. Oppløsningen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Rekonstituert oppløsning med Xiapex må være klar. Hvis oppløsningen inneholder partikler, er blakket eller misfarget, skal den ikke injiseres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/671/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. februar 2011
Dato for siste fornyelse: 18. januar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Sveits

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alle leger som forventes å forskrive Xiapex er tilstrekkelig opplært i korrekt administrering av legemidlet og har erfaring i diagnostisering og behandling av Dupuytrens kontraktur og Peyronies sykdom.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal, i samråd med nasjonale myndigheter i Medlemslandene, implementere et opplæringsprogram for leger før lansering. Programmet har som mål å sikre korrekt plassering av injeksjonen for å minimere forekomst av injeksjonsrelaterte bivirkninger, samt å informere om forventet og potensiell risiko som er forbundet med behandlingen.

Opplæringsprogram for leger skal inneholde følgende hovedelementer:

- Injeksjonsteknikk og doseringsintervall.
 - Korrekte volum med hensyn til forskjeller i mengde til rekonstituering og injeksjon i hhv. metakarpofalangealledd (MCP-ledd) og proksimale interfalangealledd (PIP-ledd) for Dupuytrens kontraktur og for plaket ved Peyronies sykdom.
 - Gjenkjenning og behandling av alvorlig immunrelatert reaksjon, inkludert anafylakse.
 - Informasjon om blødningsrisiko hos pasienter med koagulasjonsforstyrrelser, inkludert dem som samtidig får behandling med antikoagulantia.
 - Informasjon om potensiell risiko for matriks metalloproteinase (MMP) kryssreaktivitet, inkludert utvikling av muskel-skjelett-syndrom og forverring/initiering av autoimmune sykdommer.
 - Påminnelse om at man skal rapportere bivirkninger, inkludert medisineringsfeil.
 - Nødvendigheten av å informere pasienten om tegn og symptomer som forbindes med behandlingen, og om når man skal oppsøke helsepersonell.
 - Preparatomtalen og pakningsvedlegget.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong som inneholder 1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med oppløsningsvæske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xiapex 0,9 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
kollagenase *clostridium histolyticum*

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med pulver inneholder 0,9 mg kollagenase *clostridium histolyticum*

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: Inneholder sakkarose, trometamol, saltsyre
Oppløsningsvæske: Inneholder kalsiumkloriddihydrat, natriumklorid, vann til injeksjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjon, oppløsning
1 hetteglass med pulver
1 hetteglass med oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til bruk inni skadet område.

Rekonstitueres med korrekt volum før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/671/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Xiapex pulver, etikett på hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Xiapex 0,9 mg pulver til injeksjon
kollagenase *clostridium histolyticum*
Bruk inni skadet område

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass med oppløsningsvæske til bruk med Xiapex, etikett

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til Xiapex

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Xiapex 0,9 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning kollagenase *clostridium histolyticum*

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xiapex er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Xiapex
3. Hvordan Xiapex brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Xiapex oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xiapex er og hva det brukes mot

Xiapex brukes for behandlingen av to forskjellige lidelser: **Dupuytren's kontraktur hos voksne pasienter med en følbare streng** og **Peyronies sykdom hos voksne menn**.

• Dupuytren's kontraktur

Dette er en sykdom som gjør at en eller flere av fingrene bøyes innover. Denne bøyningen kalles en kontraktur og skyldes en unormal dannelse av en kollagenholdig streng innunder huden din. For mange personer skaper en kontraktur betydelige vanskeligheter med å utføre hverdagslige gjøremål som å kjøre bil, håndhvilse, drive med sport, åpne krukke, skrive eller holde gjenstander.

• Peyronies sykdom

Dette er en tilstand der voksne menn har et «plakk» som kan føles, og en krumming av penis. Sykdommen kan forårsake endring i formen på erigert penis på grunn av unormal oppsamling av arrvev, kalt plakk, i de elastiske fibrene i penis. Plakket kan forstyrre evnen til å få en rett ereksjon fordi plakket ikke vil strekke seg så mye som resten av penis. Menn med Peyronies sykdom kan ha en ereksjon som er krummet eller bøyd.

Virkestoffet i Xiapex er kollagenase *clostridium histolyticum*, og denne kollagenasen dannes av mikroorganismen *Clostridium histolyticum*. Legen din injiserer Xiapex inn i strengen i fingeren/hånden eller i plakket i penis, og det virker ved å bryte ned kollagenet i strengen eller plakket. For Dupuytren's sykdom bryter Xiapex ned kollagenet som danner strengen, og løsner dermed kontraktoren fullstendig eller delvis slik at fingeren/fingrene dine blir rettere.

For Peyronies sykdom bryter Xiapex ned kollagenet i plakket som gjør at den erigerte penis krummer seg, noe som kan bidra til at den tidligere bøyd ereksjonen blir rettere og gjør at du blir mindre plaget av sykdommen. Reduksjonen av kurven som oppnås, vil variere fra person til person.

2. Hva du må vite før du får Xiapex

Du må ikke få Xiapex:

- dersom du er allergisk overfor kollagenase *clostridium histolyticum* eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- for Peyronies sykdom dersom behandlingen av plakket ditt omfatter urinrøret.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du får Xiapex.

Allergiske reaksjoner

Det kan forekomme kraftige allergiske reaksjoner hos pasienter som får Xiapex, fordi det inneholder proteiner som er fremmede for menneskekroppen.

Ring legen din umiddelbart dersom du har noen av disse symptomene på en allergisk reaksjon etter en injeksjon med Xiapex:

- elveblest
- hovent ansikt
- pustevansker
- brystmerter

Potensialet for en alvorlig allergisk reaksjon eller utvikling av muskel-skjelettsyndrom etter gjentatt bruk av Xiapex, kan ikke utelukkes. Symptomer på muskel-skjelettsyndrom kan være leddsmerte eller muskelsmerte, stivhet i skuldrene, hevelse i hånden, fibrose (tykkere hud) i håndflatene, samt fortykning i sener eller knuter i sener. Hvis du merker slike symptomer skal du fortelle det til legen din.

Før dette legemidlet blir gitt til deg, skal du være sikker på at legen din er informert:

- dersom du har hatt en allergisk reaksjon overfor en tidligere Xiapex-injeksjon.
- dersom du tidligere har hatt problemer med at blodet ditt ikke koagulerer (størkner) som det skal, eller dersom du bruker noen legemidler som påvirker koagulering av blodet ditt (kalt antikoagulerende legemidler).
- dersom du for tiden tar noe antikoagulerende legemiddel. I så fall skal du ikke få Xiapex før det har gått 7 dager etter siste dose med antikoagulerende legemiddel. Et unntak er bruk av en daglig dose på opptil 150 mg acetylsalisylsyre (et stoff som finnes i mange legemidler som brukes til å forhindre at blodet koagulerer), som kan tas som før Xiapex-injeksjonen.

Dersom du blir behandlet for Dupuytren's kontraktur

Dette legemidlet må kun injiseres inn i kollagenstrengen i hånden din av en lege. Legen din vil være nøye med å unngå å injisere inn i sener, nerver eller blodkar. Feilaktig injeksjon inn i sener, nerver eller blodkar kan føre til blødning eller skade og mulig permanent skade på disse strukturene. Dersom strengen som skal behandles, er festet til huden, har du høyere risiko for at huden deler seg eller revner under fingerekstensjonsprosedyren etter injeksjonen av Xiapex.

Si fra til legen din dersom du tidligere har fått eller vurderer å få Xiapex for å behandle en sykdom som heter Peyronies sykdom. Denne sykdommen berører voksne menn som har et «plakk» som kan føles, og en erigert penis med krumming.

Dersom du blir behandlet for Peyronies sykdom

Dette legemidlet må kun injiseres inn i plaketten i penis av legen din.

Penisfraktur (korporal ruptur) eller annen alvorlig skade på penis

Når du får en injeksjon av Xiapex, kan det forårsake skade på rørene i penis som heter corpora. Etter behandling med Xiapex kan ett av disse rørene brette under en ereksjon. Dette kalles en korporal ruptur eller penisfraktur.

Etter behandling med Xiapex kan blodkarene i penis også bli ødelagt, noe som gjør at blod samler seg opp under huden (som kalles et hematom).

Symptomer på penisfraktur (korporal ruptur) eller annen alvorlig skade på penis kan omfatte:

- en smellelyd eller -følelse i en erigert penis
- plutselig tap av evnen til å opprettholde en ereksjon
- smerter i penis

- lilla blåmerkedannelse og hevelse på penis
- vansker med å urinere eller blod i urinen

Ring legen din umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på penisfraktur eller alvorlig skade på penis som er oppgitt over, noe som kan kreve kirurgisk intervensjon.

Ikke ha sex eller ha noen annen seksuell aktivitet i minst 2 uker etter den andre injeksjonen av en behandlingssyklus med Xiapex og etter at eventuell smerte og hevelse har blitt borte.

Si fra til legen din dersom du tidligere har fått eller vurderer å få Xiapex for å behandle en sykdom som heter Dupuytren's kontraktur. I denne tilstanden dannes det en streng i vevet i håndflaten, og den gjør at én eller flere fingre bøyes mot håndflaten og ikke kan rettes ut.

Barn og ungdom

Det er ikke relevant å bruke Xiapex hos barn og ungdom fra 0–18 år for behandlingen av Dupuytren's kontraktur eller Peyronies sykdom.

Andre legemidler og Xiapex

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også legemidler som skal hjelpe til med å kontrollere normal koagulering av blodet ditt (kjent som antikoagulerende midler), antrakinson-derivater, noen antibiotika (tetracykliner og antracykliner/antrakinoloner) som brukes for å behandle infeksjoner. Det finnes ingen kjente interaksjoner med samtidig bruk av legemidler for erektil dysfunksjon og Xiapex-behandling.

Graviditet og amming

Dupuytren's kontraktur

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ingen erfaring med bruk av Xiapex hos gravide kvinner og derfor anbefales ikke bruk av Xiapex ved graviditet. Behandling med Xiapex bør utsettes til etter graviditeten.

Det er ingen erfaring med bruk av Xiapex hos ammende kvinner og derfor anbefales ikke bruk av Xiapex ved amming.

Peyronies sykdom

Denne tilstanden forekommer ikke hos kvinner.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du opplever svimmelhet, nummenhet eller endret følelse, samt hodepine umiddelbart etter injeksjon av Xiapex, må du unngå å utføre oppgaver som kan være farlige, som å kjøre eller bruke maskiner, inntil disse effektene er borte eller til du får beskjed av legen din.

Hevelse og smerte kan hemme bruken av den behandlede hånden ved Dupuytren's sykdom.

Xiapex inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium pr. dose, det vil si at det praktisk talt er "natrium-fritt".

3. Hvordan Xiapex brukes

Bare leger som er tilstrekkelig opplært i korrekt bruk av Xiapex, og som har erfaring i behandling av Dupuytren's eller Peyronies sykdom, kan gi deg behandling.

Du vil bli gitt Xiapex som en injeksjon direkte inni området som forårsaker at fingeren/penis er bøyd (intralesjonale injeksjoner). Legen din vil utføre alle injeksjoner med Xiapex.

Den anbefalte dosen av dette legemidlet som du har fått forskrevet, er 0,58 mg.

- **Dupuytren's kontraktur**

Det totale volumet av injeksjonen kommer an på hvilket ledd som skal behandles. Legen din vil være nøye med å velge et område hvor kollagenstrengen er lettest tilgjengelig og deretter injisere i strengen.

Etter injeksjonen vil legen legge en bandasje på hånden din. Du må begrense bevegelsen av den behandlede fingeren i ett døgn, og det er ikke uvanlig at fingeren retter seg ut av seg selv hos noen pasienter. Du skal ikke bøye eller strekke fingrene på den injiserte hånden før legen din sier at du kan gjøre det. Du skal ikke på noe tidspunkt selv prøve å få den injiserte strengen til å brytes. Den injiserte hånden skal holdes høyt hevet så mye som mulig, inntil dagen etter fingerutstrekingsprosedyren. Legen din vil be deg om å komme tilbake omkring 24–72 timer etter at du fikk injeksjonen og forsøke og strekke ut fingeren din. Etter utstrekking av fingeren vil legen gi deg en skinne som du skal ha på om natten i inntil 4 måneder.

Dersom det ikke er mulig å rette ut fingeren ved oppfølgingstimen hos legen din, kan det være at du trenger flere behandlinger med Xiapex. En ny injeksjon med Xiapex kan først gis ca. 4 uker etter den første behandlingen. Injeksjoner og fingerutstrekingsprosedyrer kan utføres opptil 3 ganger pr. streng med ca. 4 ukers mellomrom. Injeksjoner i opptil to strenger eller to påvirkede ledd i samme hånd kan administreres under en behandlingsvisitt. Hvis sykdommen har resultert i flere kontrakturer, kan ytterligere strenger behandles på en annen behandlingsvisitt med ca. 4 ukers mellomrom, slik legen din bestemmer.

Husk å spørre legen din om når du kan gjenoppta dine daglige aktiviteter etter behandling med Xiapex. Det er anbefalt å avstå fra anstrengende belastning av behandlet finger, inntil du har fått nærmere beskjed av legen din. Det kan være at legen din anbefaler at du utfører en rekke øvelser hvor du bøyer og strekker fingeren flere ganger om dagen i flere måneder.

Erfaring fra kliniske studier med Xiapex er foreløpig begrenset til opptil 3 injeksjoner pr. streng og opptil totalt 8 injeksjoner i hendene.

- **Peyronies sykdom**

Legen din vil injisere Xiapex inn i plakkene som forårsaker at penis krummer seg.

- Xiapex gis som en del av en behandlingssyklus. I hver behandlingssyklus vil du få én injeksjon med Xiapex etterfulgt av en ny injeksjon på en annen dag (1 til 3 dager senere).
- Etter hver injeksjon med Xiapex vil penis din være pakket inn i bandasje. Legen din vil fortelle deg når du kan ta av forbindingen.
- Én til tre dager etter den andre injeksjonen med Xiapex i en behandlingssyklus, vil du måtte returnere til legen din for en manuell prosedyre som vil bidra til å strekke ut og rette opp penis din. Legen din vil fortelle deg når du skal komme tilbake for dette.
- Legen din vil vise deg hvordan du forsiktig strekker og retter ut penis på riktig måte. For ytterligere informasjon, se «Instruksjoner om hvordan du forsiktig strekker penis» og «Instruksjoner om hvordan du forsiktig retter ut penis» på slutten av pakningsvedlegget.
- **Du bør bare forsiktig strekke penis din når du ikke har en ereksjon.** Du bør strekke penis din forsiktig 3 ganger om dagen i 6 uker etter hver behandlingssyklus.
- **Du bør bare forsiktig rette ut penis dersom du har en ereksjon som forekommer uten noen seksuell aktivitet (spontan ereksjon).** Du bør rette ut penis forsiktig 1 gang om dagen i 6 uker etter hver behandlingssyklus.
- Legen din vil fortelle deg når du kan gjenoppta seksuell aktivitet etter hver behandlingssyklus.
- Legen din vil også fortelle deg når du skal komme tilbake dersom flere behandlingssykluser er nødvendige.

Erfaring fra kliniske studier med Xiapex er foreløpig begrenset til fire behandlingssykluser der totalt 8 injeksjoner kan administreres inn i plakkene som forårsaker krumningen.

Si fra til legen din straks hvis du har problemer med å strekke eller rette ut penis, eller hvis du har smerter eller andre bekymringer.

Dersom du får for mye av Xiapex

Ettersom dette legemidlet gis til deg av legen din, er det svært usannsynlig at du vil få feil dose. Dersom det mot formodning skulle skje at legen din gir deg en høyere dose enn det som er anbefalt, kan du oppleve større grad av bivirkningene blant de som er listet opp under pkt. 4 "Mulige bivirkninger".

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergisk reaksjon

Alvorlig allergisk reaksjon har blitt rapportert som mindre vanlig (1 tilfelle). Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen tegn eller symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon, for eksempel utbredt rødhet eller utslett, hevelse, tranghet i halsen eller pusteproblemer.

Du må ikke få Xiapex hvis du vet at du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon på kollagenase eller noen av de andre innholdsstoffene.

- **Dupuytren's kontraktur**

De fleste av bivirkningene som forekom i de kliniske studiene, var milde til moderate i alvorlighetsgrad.

Følgende bivirkninger er sett med Xiapex administrert i opptil to strenger eller ledd per behandlingsvisitt:

Svært vanlige bivirkninger: (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer):

- reaksjoner på injeksjonsstedet, som blødning, smerte, hevelse, ømhet og blåmerker
- kløe i hånden
- smertefølelse i hånden, håndleddet eller armen
- hovne eller forstørrede lymfekjertler nær albuen eller under armen
- hevelse i hånd eller arm

Vanlige bivirkninger: (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

- reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, varmfølelse, hevelse, blemmedannelse, rødhet i huden og/eller hudutslett
- hudskade på injeksjonsstedet
- hudskade, blodblimme
- smertefulle lymfekjertler nær albuen eller under armen
- hevelse og smerte i ledd
- brennende følelse, delvis tap av følsomhet, følelse av "prikkende nåler" eller nummenhet
- svimmelhet, hodepine, kvalme
- økt svetting

Mindre vanlige bivirkninger: (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer):

- at en sene ryker, båndskade
- lavt antall blodplater
- hovne øyelokk
- allergisk reaksjon
- kronisk smerte
- ubehag, skade, lammelse av armen
- risting/skjelving, økt følsomhet overfor stimuli
- besvimelse
- oppkast, diaré, smerte i øvre del av magen

- utslett, eksem
- stivhet, knirking i leddene
- muskelkrampe, muskelsvakhet, stivhet eller ubehag i muskler og skjelett
- følelse av smerte i lysken, skulder, brystvegg eller nakke
- hevelse
- feber, generell smerte, ubehag, tretthet, varmfølelse, utilpasshet, influensalignende sykdom
- reaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert hudavflassing, misfarging av huden, infeksjon, smerte, at huden føles stram, nummenhet, irritasjon eller knuter, skorpe, sår/skade
- økte leverenzymmer
- opphisselse, desorientering (forvirring), irritabilitet, rastløshet, problemer med å sove
- kortpustethet, hyperventilering (sterkere pusting enn kroppen trenger)
- betennelse i lymfeknuter (lymfadenitt), betennelse i lymfekanaler (lymfangitt) som fører til rød hud med forhøyede avgrensninger, øm og varm, vanligvis med en rød stripe, forstørrede lymfeknuter
- **Peyronies sykdom**

Penisfraktur (korporal ruptur) eller andre alvorlige skader på penis

Penisfraktur (korporal ruptur) eller annen alvorlig skade på penis har forekommet som en mindre vanlig bivirkning.

Ring legen din umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på penisfraktur eller alvorlig skade på penis som er følgende: en smellelyd eller -følelse i en erigert penis, plutselig tap av evnen til å opprettholde en ereksjon, smerter i penis, lilla blåmerkedannelse og hevelse på penis, vansker med å urinere eller blod i urinen, en ansamling av blod under huden ved injeksjonsstedet. De fleste bivirkningene som oppsto i de kliniske studiene, var av mild eller moderat alvorlighetsgrad, og de fleste ble løst innen 2 uker etter injeksjon. De følgende bivirkningene har blitt sett med Xiapex:

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer):

- blåmerkedannelse eller hevelse på penis og smerter i penis
- en liten ansamling av blod under huden ved injeksjonsstedet

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

- reaksjoner ved injeksjonsstedet, for eksempel tilstedeværelse av en blemme, hevelse, kløe eller et fast, hevet område under huden
- smerter ved injeksjonsstedet og over penis
- blemme eller rødhet/misfarging på penis
- kløe på kjønnsorganet
- smertefull ereksjon, smertefull sex og erektil dysfunksjon

Mindre vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer):

- smerter i lymfeknuter og hovne lymfeknuter
- økt antall hvite blodceller
- rask hjerterytme
- ringing i øret
- hevelse i magen
- forstoppelse
- varmfølelse
- utslett på injeksjonsstedet
- feber
- svakhet
- frysninger
- influensalignende sykdom
- dreناسje fra en blemme på penis
- ømhet

- allergisk reaksjon
- soppinfeksjon i huden
- infeksjon
- øvre luftveisinfeksjon
- kutt i huden
- åpent sår
- ansamling av blod utenfor et blodkar i pungen
- leddskade
- smellelyd/-følelse som indikerer penisfraktur
- økt blodsukker
- økt blodtrykk
- tilbakeholdelse av vann
- rygg smerter
- smerter eller ubehag i lysken
- fortykkelse nær ligament ved penisroten
- ømhet i ligament ved penisroten
- hodepine
- svimmelhet
- ubehagelig smak
- unormal følelse
- brennende følelse
- økt/reduert følsomhet overfor sansestimuli
- unormale drømmer
- depresjon
- unngåelse av sex
- smertefull/økt vannlating
- arrvev på penis
- penislidelse
- forverring av Peyronies sykdom
- seksuell dysfunksjon
- rødhet på pungen, hevelse og smerter
- ubehag og blåmerkedannelse på kjønnsorgan
- bekkensmerter
- redusert penisstørrelse
- dannelse av blodpropp inne i penisvenen
- hoste
- lite område med betennelse
- nattsvette
- sår på huden på penis
- hudutslett som gir rødhet
- hudlidelse/-irritasjon
- ansamling av blod utenfor blodkar
- blåmerkedannelse
- sykdom i lymfekar
- overflatisk venebetennelse

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Xiapex oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Legen din skal ikke bruke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C-8 °C. Skal ikke fryses.

Etter utblanding anbefales det at legemidlet brukes med en gang. Ferdig utblandet Xiapex kan oppbevares i romtemperatur (20 °C-25 °C) i inntil 1 time eller i kjøleskap ved 2 °C-8 °C i inntil 4 timer før det gis til pasienten. Ved oppbevaring i kjøleskap må den ferdig utblandede oppløsningen romtempereres (20 °C-25 °C) i ca. 15 minutter før bruk.

Legen din skal ikke bruke Xiapex hvis den ferdig utblandede oppløsningen er misfarget eller inneholder partikler. Oppløsningen må være klar, fargeløs og uten klumper eller flak eller partikler.

Legen din vil sørge for oppbevaring, håndtering og kassering av Xiapex. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xiapex

- Virkestoff er kollagenase *clostridium histolyticum*. Hvert hetteglass med Xiapex inneholder 0,9 mg med kollagenase *clostridium histolyticum*.
- De andre innholdsstoffene er sakkarose, trometamol og saltsyre 2,4 % w/w (for ph-justering).
- Oppløsningsvæsken inneholder kalsiumkloriddihydrat, natriumklorid og vann til injeksjoner.

Hvordan Xiapex ser ut og innholdet i pakningen

Xiapex inneholder et pulver og oppløsningsvæske til injeksjon. Det hvite, lyofiliserte pulveret leveres i et 3 ml type I klart hetteglass av glass med gummipropp, aluminiumsforsegling og flip-off plastlokk.

Oppløsningsvæsken som brukes til å løse opp pulveret er en klar væske på 3 ml som leveres i et 5 ml type I klart hetteglass av glass med gummipropp, aluminiumsforsegling og flip-off plastlokk.

Xiapex leveres i en pakning som inneholder 1 hetteglass med Xiapex pulver og 1 hetteglass med oppløsningsvæske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Sverige

Tilvirker
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Sverige

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på pasienter med Peyronies sykdom:

Instruksjoner om hvordan du forsiktig strekker penis

Strekk penis forsiktig 3 ganger om dagen. Strekk bare penis dersom den ikke er hard (erigert).

- Hold tuppen av penis med fingrene med én hånd. Hold roten av penis med fingrene med den andre hånden (se illustrasjonen nedenfor).
- Trekk penis forsiktig vekk fra kroppen til dens fulle lengde, og hold strekket i 30 sekunder.
- Slipp tuppen av penis, og la penis returnere til normal lengde.



Instruksjoner om hvordan du forsiktig retter ut penis

Rett forsiktig ut penis én gang om dagen. Rett bare ut penis dersom du har en ereksjon som forekommer uten noen seksuell aktivitet (spontan ereksjon). Bøying av penis skal ikke forårsake noen smerter eller ubehag.

- Hold penis med én hånd. Bøy penis forsiktig med den andre hånden i motsatt retning av krumningen (se illustrasjonen nedenfor). Hold penis i den utrettede posisjonen i 30 sekunder, og slipp.



Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for bruk og håndtering

Dupuytren's kontraktur

1. Forberedelse – Prosedyre for rekonstituering

Hetteglasset som inneholder én dose med Xiapex, og hetteglasset som inneholder én dose med oppløsningsvæske til injeksjon, må oppbevares i kjøleskap.

1. Før bruk tas hetteglasset som inneholder det lyofiliserte pulveret med Xiapex, og hetteglasset som inneholder oppløsningsvæske for rekonstitusjon, fra kjøleskapet. Hetteglassene skal stå i romtemperatur i minst 15 minutter, men ikke lenger enn 60 minutter. Kontroller hetteglasset med Xiapex visuelt. Kaken av lyofilisert pulver skal være intakt og hvit i fargen.
2. Bekreft hvilket ledd som skal behandles (metakarpofalangealt [MCP] eller proksimalt interfalagealt [PIP]), da mengden av oppløsningsvæske til rekonstitusjon bestemmes av type ledd (PIP-leddet behøver et mindre injeksjonsvolum).
3. Etter å ha fjernet flip-off-lokket fra hvert hetteglass skal aseptisk teknikk brukes for å tørke av gummiproppen og den omkringliggende overflaten på hetteglasset med Xiapex og hetteglasset med oppløsningsvæsken for rekonstituering, med steril alkohol (ikke noe annet desinfeksjonsmiddel må brukes).
4. Bruk kun den medfølgende oppløsningsvæsken til rekonstituering. Oppløsningsvæsken inneholder kalsium og er nødvendig for aktiviteten til Xiapex.
5. Bruk en steril 1 ml sprøyte med graderinger på 0,01 ml med en kanylen på 27 G 12–13 mm (medfølger ikke) til å trekke opp korrekt mengde oppløsningsvæske som følger med:
 - **0,39 ml med oppløsningsvæske for strengene som påvirker MCP-ledd ved Dupuytren's kontraktur**
 - **0,31 ml med oppløsningsvæske for strengene som påvirker PIP-ledd ved Dupuytren's kontraktur**
6. Injiser oppløsningen sakte langs innsiden av hetteglasset som inneholder lyofilisert pulver med Xiapex. Ikke vend eller rist oppløsningen. Roter oppløsningen sakte for å sikre at alt lyofilisert pulver er blitt oppløst.
7. Rekonstituert Xiapex-oppløsning kan oppbevares ved romtemperatur (20 °C til 25 °C) i inntil én time eller i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i inntil 4 timer før administrering. Hvis rekonstituert Xiapex-oppløsning oppbevares i kjøleskap, må oppløsningen stå i romtemperatur i cirka 15 minutter før bruk.
8. Kast sprøyten og kanylen som ble brukt til rekonstituering, samt hetteglasset med oppløsningsvæsken.
9. Ved administrasjon av to injeksjoner i samme hånd under en behandlingsvisitt, skal det brukes en ny sprøyte og et separat hetteglass med rekonstituert oppløsning (som inneholder 0,58 mg Xiapex) for den andre injeksjonen. Gjenta trinnene 1 til 8.

2. Identifikasjon av behandlingsområde

1. Identifiser behandlingsområdet på følgende måte før hver behandlingssyklus: Bekreft hvilket ledd som skal behandles (metakarpofalangealt [MCP] eller proksimalt interfalangealt [PIP]), da volumet med oppløsningsvæske bestemmes av type ledd (PIP-ledd krever et mindre volum for injeksjon).

3. Injeksjonsprosedyre

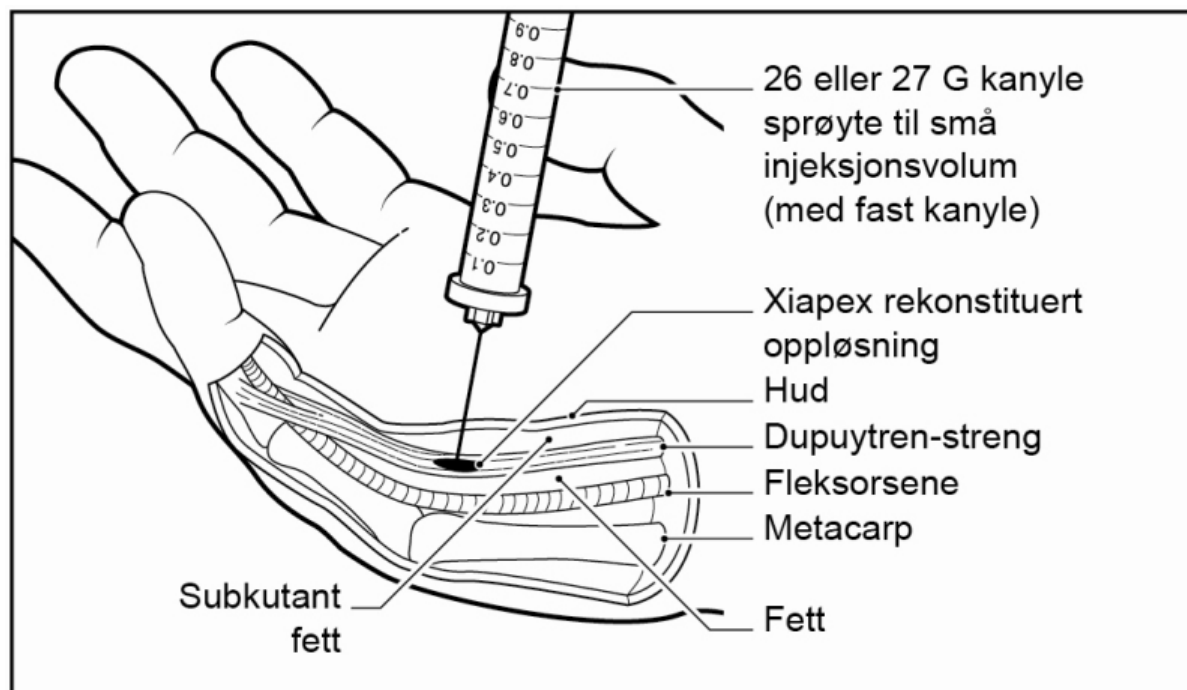
Administrering av lokalanestetikum før injeksjon med Xiapex anbefales ikke, da det kan forstyrre korrekt plassering av injeksjonen.

1. Rekonstituert oppløsning med Xiapex skal være klar. Oppløsningen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hvis oppløsningen inneholder partikler, er blakket eller misfarget, skal den rekonstituerte oppløsningen ikke injiseres.
2. Dobbeltsjekk hvilken streng som skal injiseres. Det valgte injeksjonsstedet må være området hvor den kontrakte strengen er maksimalt separert fra de underliggende fleksorsenene og hvor huden ikke er nært festet til strengen.
3. Ved administrasjon av to injeksjoner i samme hånd under en behandlingsvisitt, skal du begynne med den påvirkede fingeren som vender mest mot albuen og fortsette mot spolebenet (f.eks. femte finger til pekefingeren). I hver finger skal du begynne med det påvirkede leddet som er mest proksimalt og fortsette mot distalt (f.eks. MCP til PIP). Følg trinnene 4–10 for hver injeksjon.
4. Påfør et desinfeksjonsmiddel og la huden få tid til å tørke.
5. Bruk en ny, steril sprøyte til små injeksjonsvolum, med 0,01 ml gradering og med fast kanyle som er 26 eller 27 G 12 eller 13 mm (medfølger ikke i esken), trekk opp tilstrekkelig **volum av rekonstituert oppløsning** for en dose på 0,58 mg Xiapex som kreves for injeksjon for å gi:
 - **0,25 ml med rekonstituert Xiapex for strenger som påvirker et MCP-ledd eller**
 - **0,20 ml med rekonstituert Xiapex for strenger som påvirker et PIP-ledd.**
6. Utvis forsiktighet med strenger når de nærmer seg PIP-leddets bøyefold. Hvis det skal injiseres inn i en streng som påvirker PIP-leddet på femte finger (lillefingeren), må det injiseres så nær den palmar-digitale folden som mulig og det må ikke injiseres mer enn 2 mm til 3 mm dypt. For PIP-ledd skal det ikke injiseres lenger enn 4 mm distalt for den palmar-digitale folden.
7. Med din ikke-dominante hånd skal du holde pasientens hånd som skal behandles, samtidig som du strekker strengen. Med din dominante hånd skal du plassere nålespissen inn i strengen og sørge for at den holder seg der. Unngå å føre nålespissen helt gjennom strengen, slik at risikoen for injeksjon av Xiapex inn i annet vev enn strengen minimeres. Dersom du er i tvil om nålespissen står i fleksorsenen, så beveg litt i distalt interfalangealledd (DIP-ledd). Dersom man mistenker at nålespissen står i en sene eller dersom pasienten merker parestesi, skal nålespissen trekkes ut og repositioneres inn i strengen. Dersom nålespissen er i korrekt posisjon vil man merke litt motstand ved injeksjonsprosedyren. Se Figur 1 under for illustrasjon av injeksjonsteknikken.
8. Når det er bekreftet at nålespissen er plassert korrekt inni strengen, injiser ca. en tredjedel av dosen.
9. Mens du hele tiden holder nålen under huden, skal du deretter trekke nålespissen opp fra strengen og repositionere den i en litt mer distal posisjon (ca. 2-3 mm) i forhold til initial injeksjon i strengen, og injiser en ny tredjedel av dosen.

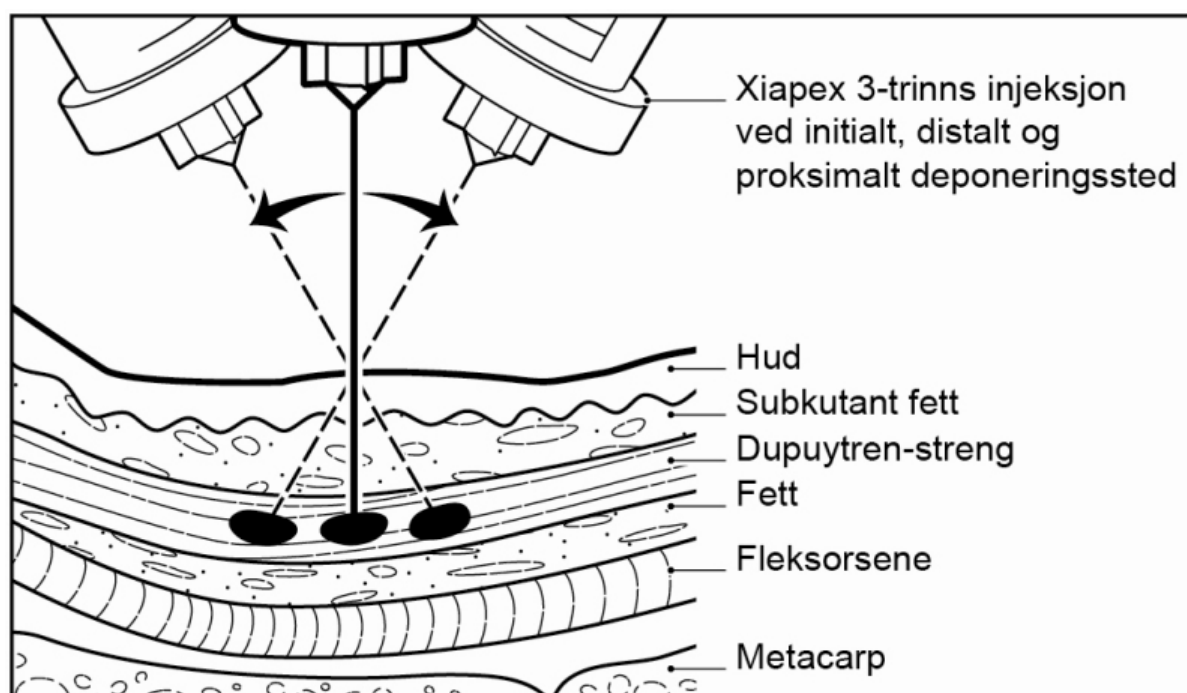
10. Nålen skal fortsatt holdes under huden hele tiden. Trekk nålespissen opp fra strengen og reposisjonér den en tredje gang proksimalt for initial injeksjon (ca. 2-3 mm) og injiser den siste delen av dosen inn i strengen (se Figur 2).

Figur 1 og 2 nedenfor er kun ment som en illustrasjon og er ikke nødvendigvis representativ for nøyaktig plassering av anatomiske strukturer hos en individuell pasient.

Figur 1: Illustrasjon av injeksjonsteknikken.



Figur 2: Tretrinns-injeksjon av Xiapex inn i strengen.



11. Bandasjér pasientens behandlede hånd med et mykt og tykt lag gasbind.

12. Kassér den ubrukte delen av den rekonstituerte oppløsningen og oppløsningsvæsken etter injeksjonen. Hetteglass med rester av ubrukt rekonstituert oppløsning eller oppløsningsvæske skal ikke lagres, oppsamles eller anvendes.
13. Pasienten skal anmodes om:
 - Å ikke bøye eller strekke ut fingrene på den injiserte hånden, for å redusere at Xiapex siver ut av strengen før fingerekstensjonsprosedyren er utført.
 - Å ikke på noe tidspunkt forsøke å bryte den injiserte strengen selv.
 - Å holde den injiserte hånden hevet så mye som mulig inntil dagen etter fingerekstensjonsprosedyren.
 - Å kontakte legen sin med én gang ved tegn på infeksjon (f.eks. feber, frysninger, økt rødhet eller ødem) eller ved problemer med å bøye fingeren etter at hevelsen har gått ned (symptomer på seneruptur).
 - Å komme tilbake til legen omkring 24–72 timer etter hver injeksjon for undersøkelse av den injiserte hånden og for å gjennomføre fingerekstensjonsprosedyren for å rupturere strengen.

4. Fingerekstensjonsprosedyre

1. På oppfølgingstimen omkring 24–72 timer etter injeksjonen må det avgjøres om kontrakturen er oppløst. Hvis det fortsatt er kontraktur til stede, skal en passiv fingerekstensjonsprosedyre utføres i et forsøk på å rupturere strengen.
2. Hvis det behandles strenger i to påvirkede ledd i én finger, må fingerekstensjonsprosedyren på strengen som påvirker MCP-leddet, utføres før prosedyren på strengen som påvirker PIP-leddet.
3. Lokalanestesi kan brukes ved behov under fingerekstensjonsprosedyren.
4. Når pasientens håndledd er i bøyd posisjon skal man utøve moderat press på den injiserte strengen ved å strekke ut fingeren i ca. 10 til 20 sekunder. For strenger som påvirker PIP-ledd skal fingerekstensjonsprosedyren utføres når MCP-leddet er i bøyd posisjon.
5. Dersom fingerekstensjonsprosedyren ikke resulterer i ruptur av strengen, kan et andre og tredje forsøk utføres etter 5- til 10-minutters intervaller. Det anbefales ikke mer enn 3 forsøk per påvirkede ledd på å rupturere en streng.
6. Dersom strengen ikke ruptureres etter 3 forsøk på ekstensjon per streng, kan en oppfølgingstime avtales ca. 4 uker etter injeksjonen. Dersom strengen fortsatt er kontrahert ved denne oppfølgingstimen, kan en ny injeksjon og fingerekstensjonsprosedyre utføres.
7. Etter fingerekstensjonsprosedyren(e) og etter at pasienten har blitt utstyrt med en skinne (med det behandlede leddet i maksimal ekstensjon), skal pasienten anmodes om:
 - Å ikke utføre anstrengende aktiviteter med den injiserte hånden inntil de rådes til det.
 - Å ta på skinnen ved leggetid i inntil 4 måneder.
 - Å utføre en rekke fingerbøyings- og utstrekingsøvelser flere ganger om dagen i flere måneder.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for bruk og håndtering

Peyronies sykdom

1. Forberedelse – Prosedyre for rekonstituering

Hetteglasset som inneholder én dose med Xiapex, og hetteglasset som inneholder én dose med oppløsningsvæske til injeksjon, må oppbevares i kjøleskap.

- a) Før bruk tas hetteglasset som inneholder det lyofiliserte pulveret med Xiapex, og hetteglasset som inneholder oppløsningsvæsken til rekonstitusjon, fra kjøleskapet. Hetteglassene skal stå i romtemperatur i minst 15 minutter, men ikke lenger enn 60 minutter. Kontroller hetteglasset med Xiapex visuelt. Kaken av lyofilisert pulver skal være intakt og hvit i fargen.
- b) Etter å ha fjernet flip-off-lokket fra hvert hetteglass skal aseptisk teknikk brukes for å tørke av gummipropen og den omkringliggende overflaten på hetteglasset med Xiapex og hetteglasset med oppløsningsvæsken til rekonstituering, med steril alkohol (ikke noe annet desinfeksjonsmiddel må brukes).
- c) Bruk kun det medfølgende oppløsningsvæsken til rekonstituering. Oppløsningsvæsken inneholder kalsium og er nødvendig for aktiviteten til Xiapex.
- d) Bruk en steril 1 ml sprøyte med graderinger på 0,01 ml med en kanyle på 27 G 12–13 mm (medfølger ikke) til å trekke opp korrekt mengde **oppløsningsvæske som følger med:**
 - **0,39 ml med oppløsningsvæske for penisplakk ved Peyronies sykdom**
- e) Injiser oppløsningen sakte langs innsiden av hetteglasset som inneholder lyofilisert pulver med Xiapex. Ikke vend eller rist oppløsningen. Roter oppløsningen sakte for å sikre at alt lyofilisert pulver er blitt oppløst.
- f) Rekonstituert Xiapex-oppløsning kan oppbevares ved romtemperatur (20 °C til 25 °C) i inntil én time eller i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i inntil 4 timer før administrering. Hvis rekonstituert Xiapex-oppløsning oppbevares i kjøleskap, må oppløsningen stå i romtemperatur i cirka 15 minutter før bruk.
- g) Kast sprøyten og kanylen som ble brukt til rekonstituering, samt hetteglasset med oppløsningsvæsken.

2. Identifikasjon av behandlingsområde

- a) Identifiser behandlingsområdet på følgende måte før hver behandlingssyklus:
 - Fremkall en penisereksjon
 - Finn plaketten ved punktet for maksimal konkavitet (eller fokal punkt) i krumningen til penis
 - Merk av punktet med en kirurgisk penn. Dette indikerer målområdet i plaketten for injeksjon av Xiapex

3. Injeksjonsprosedyre

- a) Rekonstituert oppløsning med Xiapex skal være klar. Oppløsningen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hvis oppløsningen inneholder partikler, er blakket eller misfarget, skal den rekonstituerte oppløsningen ikke injiseres.

- b) Påfør et desinfeksjonsmiddel og la huden få tid til å tørke.
- c) Administrer egnet lokalbedøvelse om ønskelig.
- d) Ved bruk av en ny sprøyte uten koblingspunkt, som har graderinger på 0,01 ml med permanent kanyle på 27 G 12 eller 13 mm (medfølger ikke) trekkes det opp et volum på 0,25 ml **rekonstituert oppløsning (som inneholder 0,58 mg Xiapex)**.
- e) Penis skal være i slapp tilstand før Xiapex injiseres. Plasser kanylespissen på siden av målplakket innrettet med punktet for maksimal konkavitet. Rett kanylen inn slik at den kommer inn i plakket fra siden, IKKE nedover eller loddrett mot corpora cavernosum.
- f) Sett inn og før kanylen transvers gjennom bredden på plakket mot motsatt side av plakket, uten å passere helt gjennom det. Riktig kanyleposisjon testes og bekreftes ved grundig å merke seg motstand mot minimalt trykk på sprøytestempelet.
- g) Med spissen av kanylen plassert inne i plakket startes injeksjonen mens det opprettholdes et jevnt trykk for sakte å injisere legemidlet i plakket. Trekk nålen sakte ut slik at hele dosen leveres langs kanylesporet i plakket. For plakk som bare er noen få millimeter brede, skal avstanden for tilbaketrekking av sprøyten være svært liten. Målet er alltid å levere dosen i sin helhet inne i plakket.
- h) Når kanylen er trukket helt ut, skal injeksjonsstedet påføres et forsiktig trykk. Legg på forbindelse etter behov.
- i) Kasser den ubrukte delen av rekonstitueringsoppløsningen og oppløsningsvæsken etter injeksjon. Ikke oppbevar, samle eller bruk noen hetteglass som inneholder ubrukt rekonstitueringsoppløsning eller fortynningsmiddel.
- j) Den andre injeksjonen i hver behandlingssyklus skal utføres cirka 2 til 3 mm unna den første injeksjonen.

4. Penismodelleringsprosedyre

Penismodellering bidrar til å lindre kurvaturdeformitet og å rette ut penisskafet. Ved et oppfølgingsbesøk 1 til 3 dager etter den andre injeksjonen i hver behandlingssyklus skal det utføres en penismodelleringsprosedyre (som beskrevet nedenfor) på en slapp penis for å strekke og forlenge plakket som Xiapex har rupturert:

- Administrer lokalbedøvelse, om ønskelig.
- Med hansker, grip tak i plakket eller den harde delen av den slappe penis omkring 1 cm proksimalt og distalt for injeksjonsstedet. Direkte trykk på injeksjonsstedet skal unngås.
- Bruk målplakket som dreiepunkt og bruk begge hender for å påføre et stabilt og bestemt trykk for å forlenge og strekke plakket. Målet er gradvis å skape bøyning motsatt av pasientens peniskurvatur med strekking til et punkt med moderat motstand. Oppretthold trykket i 30 sekunder og slipp deretter taket.
- Etter en hvileperiode på 30 sekunder, gjenta penismodelleringsteknikken for totalt 3 modelleringsforsøk som varer 30 sekunder hver.

Pasienten skal deretter gis instruksjoner for å utføre penismodelleringsaktiviteter på seg selv hjemme, hver dag i 6-ukersperioden etter legens penisplakkmodellering for hver behandlingssyklus, i følge detaljerte instruksjoner som finnes i pakningsvedlegget.