

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хіарех 0,9 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон прах съдържа 0,9 mg колагеназа от *Clostridium histolyticum*\* (collagenase *Clostridium histolyticum*).

\*Лекарствена форма от две колагенази, съвместно експресирани и изолирани при анаеробна ферментация на фенотипно селектиран щам на бактерията *Clostridium histolyticum*.

### Помощни вещества с известно действие:

Количество инжектиран натрий за става при лечение на контрактура на Dupuytren:

Метакарпофалангеални (MP) стави: 0,9 mg

Проксимални интерфалангеални (PIP) стави: 0,7 mg.

Количество инжектиран натрий за плака при лечение на болест на Peyronie: 0,9 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прахът е бял лиофилизиран прах.

Разтворителят е прозрачен безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Хіарех е показан за:

- Лечение на контрактура на Dupuytren при възрастни пациенти с палпиращо се уплътнение.
- Лечение на възрастни мъже с болест на Peyronie с палпираща се плака и деформация на извивката на пениса най-малко 30 градуса в началото на терапията (вж. точки 4.2 и 4.4).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Контрактура на Dupuytren

Хіарех трябва да се прилага от лекар, подходящо обучен за правилното прилагане на лекарствения продукт и с опит в диагностицирането и лечението на болестта на Dupuytren.

#### Дозировка

Препоръчителната доза Хіарех е 0,58 mg за инжекция в палпиращо се уплътнение на Dupuytren. Обемът на необходимия разтворител и обемът на Хіарех, приготвен за приложение в уплътнението на Dupuytren, се различава в зависимост от типа на ставата, която се третира (за указанията относно реконституирането вж. точка 6.6, Таблица 14).

- За уплътнения, засягащи MP стави, всяка доза се прилага в инжекционен обем 0,25 ml.
- За уплътнения, засягащи PIP стави, всяка доза се прилага в инжекционен обем 0,20 ml.

По време на едно посещение при лекаря могат да се прилагат инжекции най-много в две уплътнения или две засегнати стави на една и съща ръка в съответствие с процедурата за

инжектиране. По време на едно посещение при лекаря могат да се инжектират две палпиращи се уплътнения, засягащи две стави, или може да се инжектира на две места едно палпиращо се уплътнение, засягащо две стави на един и същ пръст. Всяка инжекция съдържа доза от 0,58 mg. Ако болестта е довела до множество контрактури, останалите уплътнения могат да се третират при други посещения при лекаря, с интервал приблизително 4 седмици.

Приблизително 24-72 часа след инжекцията може да бъде направена екстензия на пръста, ако е необходимо, за да се улесни разкъсването на уплътнението. Ако не е получен задоволителен отговор, инжекцията и екстензията на пръста може да бъдат повторени след около 4 седмици. Инжекция и екстензия на пръста може да се прилагат до 3 пъти за едно уплътнение, приблизително през 4-седмични интервали. Понастоящем клиничният опит с Хиарех се ограничава до 3 инжекции на уплътнение и до 8 инжекции общо.

### Болест на Peyronie

Хиарех трябва да се прилага от лекар, подходящо обучен за правилното приложение на лекарствения продукт и с опит в диагностицирането и терапията на урологични заболявания при мъжете. Пациенти с изкривяване на пениса  $>90^\circ$  не са включени в клиничните изпитвания. Поради това, лечение в тази група не може да се препоръча.

### Дозировка

Препоръчителната доза Хиарех е 0,58 mg на инжекция, приложена в плака на Peyronie. Обемът на разтворения Хиарех, който трябва да се приложи в плаката, е 0,25 ml (за указанията относно реконституирането вж. точка 6.6, Таблица 14). Ако има повече от една плака, трябва да се инжектира само в плаката, причиняваща деформацията на извивката на пениса.

Един курс на лечение се състои от максимум 4 терапевтични цикъла. Всеки терапевтичен цикъл се състои от две инжекции Хиарех и една процедура по оформяне на пениса. Втората инжекция Хиарех се прилага от 1 до 3 дни след първата инжекция. Процедура по оформяне на пениса се извършва от 1 до 3 дни след втората инжекция от всеки терапевтичен цикъл. Интервалът между терапевтичните цикли е приблизително шест седмици.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Поради липсата на измерима системна експозиция на Хиарех при пациенти с контрактура на Dupuytren и минималната и краткотрайна системна експозиция на Хиарех при пациенти с болест на Peyronie, не е необходима корекция на дозата. Като цяло, не са наблюдавани различия в безопасността или ефективността между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти.

#### *Чернодробно увреждане*

Поради липсата на измерима системна експозиция на Хиарех при пациенти с контрактура на Dupuytren и минималната и краткотрайна системна експозиция на Хиарех при пациенти с болест на Peyronie, не е необходима корекция на дозата.

#### *Бъбречно увреждане*

Поради липсата на измерима системна експозиция на Хиарех при пациенти с контрактура на Dupuytren и минималната и краткотрайна системна експозиция на Хиарех при пациенти с болест на Peyronie, не е необходима корекция на дозата.

#### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на Хиарех при деца и юноши на възраст на възраст 0-18 г. за показанието контрактура на Dupuytren.

Болестта на Реугоніе възниква изключително при възрастни пациенти-мъже и поради това няма съответно приложение на Хіарех в педиатричната популация на възраст 0-18 г. за лечение на болест на Реугоніе.

### Начин на приложение

Интралезийно приложение.

Хіарех трябва да се разтвори с предоставения разтворител до подходящия обем преди интралезийното инжектиране (вж. точка 6.6).

Трябва да се използва спринцовка за еднократна употреба, градуирана през 0,01 ml, с трайно фиксирана игла с размер 27 G, 12 или 13 mm (не се предоставя), за изтегляне на обема от приготвения разтвор. Във флакона ще остане малко количество от приготвения разтвор.

За указанията относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### Контрактура на Dupuytren

#### *Процедура на инжектиране*

Прилагането на локален анестетик преди инжектиране на Хіарех в уплътнение на Dupuytren не се препоръчва, тъй като може да повлияе правилното поставяне на инжекцията.

Ставата, която трябва да се лекува (метакарпофалангеална [MP] или проксимална интерфалангеална [PIP]), трябва да се потвърди, а необходимият за реконституиране обем на разтворителя, се определя от вида на ставата (PIP става налага по-малък обем за инжектиране). Процедурата за инжектиране е описана подробно в листовката и в обучителните материали за лекаря, и е задължително да се спазва.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани:

- да посетят лекаря си приблизително 24-72 часа след инжектирането за преглед на инжектираната ръка и за процедура за екстензия на пръста, за да се разкъса уплътнението.
- да не сгъват или разгъват пръстите на инжектираната ръка, за да се намали екстравазацията на Хіарех извън уплътнението, докато се извърши процедурата за екстензия на пръста.
- да не се опитват да разкъсват инжектираното уплътнение самостоятелно по което и да е време.
- да държат инжектираната ръка вдиганата колкото се може повече до деня след процедурата за екстензия на пръста.

#### *Процедура за екстензия на пръста*

При посещението за проследяване, приблизително 24-72 часа след инжектирането, трябва да се определи дали контрактурата е преодоляна. Ако е останала контрактура с уплътнение, да се извърши пасивна процедура за екстензия на пръста в опит да се разкъса уплътнението. Ако е необходимо, може да се използва локална анестезия по време на процедурата за екстензия на пръста.

Докато китката на пациента е в сгънато положение, трябва да се приложи умерен натиск за разгъване върху инжектираното уплътнение, чрез разгъване на пръста за приблизително 10 до 20 секунди. При уплътнения, засягащи PIP става, процедурата за екстензия на пръста трябва да се извърши, докато MP ставата е във флексия. Ако първата процедура за екстензия на пръста не доведе до разкъсване на уплътнението, може да се направи втори и трети опит през интервали от 5 до 10 минути. Не се препоръчват повече от 3 опита на засегнатата става за разкъсване на уплътнение.

Ако уплътнението не се е разкъсало след 3 опита за екстензия, може да се насрочи посещение за проследяване приблизително 4 седмици след инжекцията. Ако на следващото посещение

контрактурата с уплътнение персистира, може да се направи допълнителна инжекция и процедура за екстензия на пръста.

След процедурата(ите) за екстензия на пръста и поставяне на шина на пациента (с максимална екстензия на третираната става), пациентите трябва да бъдат инструктирани:

- да не извършват изморителни дейности с инжектираната ръка, докато не им бъде препоръчано да правят това.
- да използват шината по време на сън в продължение на 4 месеца.
- да изпълняват няколко пъти дневно серии от упражнения за сгъване и разгъване на пръста, в продължение на няколко месеца.

### Болест на Peyronie

#### *Процедура на инжектиране*

Регионална анестезия (блокада на пениса) или локална анестезия може да се приложи, при желание, преди инжекцията Xiarex. В основните клинични проучвания при около 30% от пациентите е направен блокада на пениса преди инжектиране.

Местоположението на таргетната област за третиране в плаката на Peyronie се открива в точката на максимално вдлъбване (или фокална точка) в състояние на ерекция на пениса и се обозначава с хирургичен маркер. Xiarex трябва да се инжектира в таргетната плака, когато пенисът е в отпуснато състояние. Процедурата за инжектиране е описана подробно в листовката и в обучителните материали за лекаря, и е задължително да се спазва.

#### *Процедура по оформяне на пениса*

Оформянето на пениса спомага за намаляване на деформацията на извивката и за изправяне на оста на пениса. При посещението за проследяване от 1 до 3 дни след втората инжекция от всеки терапевтичен цикъл, обученият лекар трябва да извърши процедура по оформяне на пениса в отпуснато състояние на пениса, за да разтегли и удължи третираната плака, която Xiarex е разрушил. При желание, преди оформянето може да се приложи локална анестезия. Носейки ръкавици, лекарят трябва да хване плаката или втвърдената част на пениса в отпуснато състояние, приблизително на 1 cm проксимално и дистално от мястото на инжектиране. Директен натиск върху мястото на инжектиране трябва да се избягва. Таргетната плака се използва за опорна точка и на двете ръце, за да се приложи силен, постоянен натиск с цел удължаване и разтегляне на плаката. Целта е да се създаде постепенно огъване, обратно на изкривяването на пениса на пациента, с разтегляне до точката на умерено съпротивление. Натискът върху пениса трябва да се поддържа в продължение на 30 секунди, след което да се освободи с период на покой от 30 секунди, преди да се повтори техниката по оформяне на пениса, с общо 3 опита за оформяне, всеки по 30 секунди.

В допълнение към амбулаторната процедура по оформяне на пениса, на пациентите трябва да се дадат инструкции за правилната техника за самостоятелно оформяне на пениса у дома, всеки ден за период от 6 седмици след визитата при лекаря за оформяне на плаката на пениса от всеки терапевтичен цикъл, в съответствие с подробните указания, посочени в листовката.

Ако деформацията с изкривяване е по-малка от 15 градуса след първия, втория или третия терапевтичен цикъл, или ако лекарят прецени, че няма клинични показания за по-нататъшно лечение, тогава следващите терапевтични цикли не трябва да се провеждат.

Безопасността при повече от един курс на лечение с Xiarex за болест на Peyronie не е известна.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лечение на плаки на Peyronie, които засягат уретрата в пениса, поради потенциален риск за тази структура.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Алергични реакции

След инжекцията Хіарех може да се появи тежка алергична реакция и пациентите трябва да се наблюдават в продължение на 30 минути преди да напуснат клиниката за всякакви признаци или симптоми на сериозна алергична реакция, напр. обширно зачервяване или обрив, оток, стягане на гърлото или затруднено дишане. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да се консултират с лекар, ако получат някои от тези признаци или симптоми. Трябва да има на разположение лекарства за спешно лечение на потенциални алергични реакции.

В едно постмаркетингово клинично проучване е имало съобщение за анафилактична реакция при пациент с предишна експозиция на Хіарех за лечение на контрактура на Dupuytren, показващо, че могат да възникнат тежки реакции, включително анафилаксия, след инжекции Хіарех. Някои пациенти с контрактура на Dupuytren са развили IgE-антилекарствени антитела в по-голям процент и по-високи титри при следващи инжекции Хіарех.

В двойнослепата част на три плацебо-контролирани клинични проучвания Фаза 3 при пациенти с контрактура на Dupuytren, 17% от третираните с Хіарех пациенти са имали леки реакции (т.е. сърбеж) след до 3 инжекции. Честотата на свързан с Хіарех сърбеж се е увеличила след повече инжекции Хіарех при пациенти с контрактура на Dupuytren.

В двойнослепата част на двете плацебо-контролирани клинични изпитвания Фаза 3 при болест на Peugonie, по-голям процент от лекуваните с Хіарех пациенти (4%), в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (1%), са имали локализиран сърбеж след до 4 терапевтични цикъла (включващи до 8 инжекции Хіарех). Честотата на свързания с Хіарех сърбеж е била подобна след всяка инжекция, независимо от броя приложени инжекции.

##### Руптура на сухожилие или друго сериозно увреждане на инжектирания пръст/ръка при лечение на контрактура на Dupuytren

Хіарех трябва да се инжектира само в уплътнението на Dupuytren. Тъй като Хіарех разрушава колагена, трябва да се внимава, за да се избегне инжектирането в сухожилия, нерви, кръвоносни съдове или други колаген-съдържащи структури на ръката. Инжектирането на Хіарех в колаген-съдържащи структури може да доведе до увреждане на тези структури и възможно трайно поражение като руптура на сухожилие или увреждане на лигамент. Трябва да се внимава при инжектиране на Хіарех в уплътнения, контрахиращи PIP стави, тъй като клиничните проучвания показват увеличен риск от руптура на сухожилие и нараняване на лигамент, свързани с лечението на PIP контрактури с Хіарех. Това е особено важно за уплътнения, разположени в PIP ставата на петия пръст. При инжектиране в уплътнение, засягащо PIP става на петия пръст, вкарването на иглата не трябва да бъде по-дълбоко от 2-3 mm и не повече от 4 mm дистално от палмарната сгъвка на пръста. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да спазват указанията за лечение (вж. точка 4.2) и незабавно да се свържат с лекаря, ако има затруднение при сгъването на пръста след отзвучаване на отока (симптоми на руптура на сухожилие).

При повечето пациенти с руптура или нараняване на сухожилие/лигамент лечението е продължило с успешно хирургическо възстановяване. Ранната диагностика и навременната оценка и лечение са важни, защото руптурата на сухожилие/нараняването на лигамент може потенциално да засегне цялостната функция на ръката.

Пациенти с контрактури на Dupuytren, които прилепват към кожата, може да са изложени на по-голям риск от кожни лезии по кожата, покриваща таргетното уплътнение, в резултат на фармакологичния ефект на Хіарех и процедурата за екстензия на пръста.

В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на кожна лацерация след процедури на екстензия на пръст, налагаща присаждане на кожа. Признаците и симптомите, които могат да са показателни за сериозно нараняване на лекувания пръст/ръка след инжекция или

манипулация, трябва да бъдат оценени веднага, тъй като може да е наложителна хирургическа интервенция. В контролирано постмаркетингово изследване е установена по-голяма честота на кожна лацерация след две едновременни инжекции в една и съща ръка (вж. също точка 4.8).

Има съобщения за случаи на некроза на пръста, която в някои случаи е довела до ампутация на части от пръста. За това може да допринесат съществуващо от преди намалено периферно кръвообращение, напр. синдром на Raynaud, и употребата на епинефрин в комбинация с локални анестетици при тези пациенти (вж. също точка 4.8).

Има съобщения за случаи на фрактури на фалангите на пръст при извършване на манипулация върху него. Когато се прави екстензия на пръст, тя трябва да се извършва с повишено внимание при пациенти с чупливост на костите, при които може да има предразположение към фрактура на фалангите на пръстите (напр. при пациенти с остеопения/остеопороза). Ако след манипулация се развие деформация на пръста, болка или увеличен оток, препоръчва се да се направи диагностично образно изследване (вж. също точка 4.8).

#### Корпорална руптура (фрактура на пениса) или друго сериозно увреждане на пениса при лечение на болестта на Peyronie

Инжектирането на Хиарех в структури, съдържащи колаген, като кавернозните тела на пениса, може да доведе до увреждане на тези структури и възможно нараняване, като корпорална руптура (фрактура на пениса). Поради това Хиарех трябва да се инжектира само в плаката на Peyronie и да се внимава за да се избегне инжектиране в уретрата, черви, кръвоносни съдове, кавернозните тела или други структури на пениса, съдържащи колаген.

Има съобщения за корпорална руптура като сериозна нежелана реакция след инжектиране на Хиарех при 5 от 1 044 пациенти (0,5%) в контролираните и неконтролираните клинични проучвания на болест на Peyronie. При други пациенти, лекувани с Хиарех (9 от 1 044; 0,9%) се съобщава за комбинация от екхимози или хематом на пениса, внезапна детумесценция на пениса и/или пукащ звук или такова усещане в пениса, като в тези случаи не може да се изключи диагноза корпорална руптура.

Има съобщения и за тежък хематом на пениса като нежелана реакция при 39 от 1 044 пациенти (3,7%) в контролираните и неконтролирани клинични проучвания при болест на Peyronie.

Лекарите трябва да посъветват пациента да изчака най-малко 4 седмици след втората инжекция от терапевтичния цикъл, преди той да поднови сексуалната си активност, като се увери, че болката и отокът са напълно изчезнали и да бъде внимателен, когато подновява сексуалната си активност.

Признаци или симптоми, които може да отразяват сериозно увреждане на пениса, трябва да бъдат бързо оценени за корпорална руптура или тежък хематом на пениса, което може да наложи хирургична интервенция.

#### Прилагане при пациенти с нарушения в кръвосъсирването

Хиарех трябва да се използва внимателно при пациенти с нарушения в кръвосъсирването или такива, които приемат антикоагуланти. В трите плацебо-контролирани проучвания Фаза 3 при пациенти с контрактура на Dupuytren, 73% от третираните с Хиарех пациенти са съобщили за екхимоза или контузия, а 38% са съобщили за кръвоизлив на мястото на инжектиране. В двете двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания Фаза 3 при болест на Peyronie, 65,5% от пациентите, лекувани с Хиарех, са развили хематом на пениса, а 14,5% са развили екхимоза на пениса. Не са известни ефикасността и безопасността на Хиарех при пациенти, приемащи други антикоагулантни лекарствени продукти освен до 150 mg ацетилсалицилова киселина дневно преди прилагане на Хиарех. Не се препоръчва използване на Хиарех при пациенти, които са получавали антикоагуланти (с изключение на не повече от 150 mg ацетилсалицилова киселина дневно) в рамките на 7 дни преди поставяне на инжекция с Хиарех.

### Имуногенност

Както при всеки лекарствен продукт с протеин, с произход, различен от човешки, пациентите може да развият антитела към терапевтичния протеин. По време на клинични проучвания, кръвни проби от пациенти с контрактура на Dupuytren и болест на Peyronie са изследвани в различни времеви точки за антитела към протеиновите съставки на лекарствения продукт (AUX-I и AUX-II).

В клиничните проучвания при контрактура на Dupuytren, тридесет дни след първата инжекция при 92% от пациентите са установени циркулиращи антитела срещу AUX-I, а при 86% от пациентите – срещу AUX-II. На петата година след първоначалната инжекция Xiapex 92,8% и 93,4% от пациентите са били серопозитивни съответно за анти-AUX-I и анти-AUX-II антитела.

Почти всички пациенти са имали положителни титри на антитела срещу AUX-I (97,9%) и антитела срещу AUX-II (97,5%) 60 дни след две едновременни инжекции.

В клинични проучвания при болест на Peyronie, 6 седмици след първия терапевтичен цикъл с Xiapex приблизително 75% от пациентите са имали антитела срещу AUX-I и приблизително 55% от пациентите са имали антитела срещу AUX-II. Шест седмици след осмата инжекция (четвърти терапевтичен цикъл) с Xiapex >99% от пациентите, лекувани с Xiapex, са развили високи титри на антитела както срещу AUX-I, така и срещу AUX-II. Неутрализиращи антитела са били тествани в подгрупа от 70 проби, избрани да бъдат представителни за отговори с висок и нисък титър на свързващи антитела на Седмица 12 от лечението. За всеки участник, за когото е избрана проба на Седмица 12, са тествани съответните проби на Седмица 6, 18, 24 и 52, ако те също са били положителни за свързващи антитела. Неутрализиращи антитела към AUX-I или AUX-II са били открити съответно при 60% и 51,8% от изследваните пациенти. На петата година след първата инжекция с Xiapex повечето участници (>90%) са били серопозитивни съответно за анти-AUX-I и анти-AUX-II антитела. Освен това, серопозитивността за неутрализиращи анти-AUX-I и анти-AUX-II антитела е била запазена.

При пациенти, лекувани за тези две показания, не е имало ясна връзка между честотата на антителата, титрите на антителата или статуса по отношение на неутрализиращи антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

Тъй като ензимите в Xiapex имат известна секвентна хомоложност с човешки матриксни металопротеинази (MMPs), антителата срещу лекарството (ADA) теоретично могат да взаимодействат с човешки MMPs. Не са отбелязани съображения за безопасност, свързани с инхибиране на ендогенни MMPs; по-специално, няма нежелани събития, показващи развитие или обостряне на аутоимунно заболяване, или развитие на мускулно-скелетен синдром (MSS). Независимо че от настоящите данни за безопасност няма клинично доказателство за развитие на мускулно-скелетен синдром след прилагане на XIAPEX, не може да бъде изключена възможността той да се прояви. Ако този синдром се развие, той би напредвал прогресивно, като се характеризира с един или повече от следните признаци и симптоми: артралгия, миалгия, скованост на ставите, скованост на раменете, оток на ръката, палмарна фиброза и удебеляване или образуване на възли в сухожилията.

### Хирургична намеса след лечение

Не е известно влиянието на лечението с Xiapex върху последваща операция, ако е необходима.

### Специални състояния/заболявания на пениса, които не са проучени в клинични изпитвания

Лечение с Xiapex при пациенти с калцифицирана плака, която е възможно да е попречила на техниката на инжектиране, хорди при наличие или липса на хипоспадия, тромбоза на дорзалната артерия и/или вена на пениса, инфилтрация от доброкачествено или злокачествено образувание, водещо до изкривяване на пениса, инфилтрация от инфекциозен агент, като напр. при *lymphogranuloma venereum*, вентрално изкривяване по някаква причина и изолирана деформация на пениса тип часовниково стъкло не са проучвани, и лечението при такива пациенти трябва да се избягва.



#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани специални проучвания с Хіарех за взаимодействията на лекарствения продукт. Няма измерима системна експозиция след единична инжекция Хіарех при пациенти с контрактура на Dupuytren и само минимална и краткотрайна системна експозиция на Хіарех при пациенти с болест на Peyronie.

Не е имало клинично значими разлики в честотата на нежеланите реакции след лечение с Хіарех въз основа на тежестта на еректилната дисфункция на изходно ниво или съпътстваща употреба на инхибитор на фосфодиестераза тип 5 (PDE5).

Независимо че няма клинични данни за взаимодействие на тетрациклинови и антрациклинови антибиотици, и антрахинонови производни с Хіарех, е доказано, че във фармакологично значими концентрации *in vitro* такива производни инхибират разграждането на колагена, медирано от матриксни металопротеинази. Поради това не се препоръчва използването на Хіарех при пациенти, които са приемали тетрациклинови антибиотици (напр. доксициклин) в рамките на 14 дни преди поставяне на инжекция с Хіарех.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност и фертилитет

Няма налични клинични данни за случаи с експозиция на Хіарех по време на бременност. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета, бременността или ембрионалното/феталното развитие (виж точка 5.3). Не са провеждани проучвания върху раждането или постнаталното развитие при животни, тъй като фармакокинетични проучвания при хора показват, че след инжектиране в уплътнение на Dupuytren нивата на Хіарех в системната циркулация не са измерими (виж точка 5.1). След многократно приложение, пациентите развиват ADAs (антитела срещу лекарството), чиято кръстосана реактивност срещу ендогенни MMPs (матриксни металпротеинази), участващи в бременността и раждането, не може да бъде изключена. Не е известен потенциалният риск по отношение на раждането и постнаталното развитие при хора. Поради това употребата на Хіарех не се препоръчва по време на бременност, а лечението трябва да се отложи за след края на бременността.

Болестта на Peyronie възниква изключително при възрастни пациенти-мъже и поради това няма съответна информация за употреба при жени. Ниски нива на Хіарех са били измерими в плазмата на оценени пациенти-мъже в продължение на до 30 минути след приложение на Хіарех в плаката на пениса на пациенти с болест на Peyronie (вж. точка 5.2).

##### Кърмене

Не е известно дали колагеназата от *Clostridium histolyticum* се екскретира в кърмата. Необходимо е внимание, когато Хіарех се прилага на кърмачка.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Хіарех може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини поради оток и болка, които могат да затруднят използването на третираната ръка при болестта на Dupuytren. Други по-незначителни влияния върху способността за шофиране и работа с машини включват замаяване, парестезия, хипоестезия и главоболие, които също са съобщени след инжектиране на Хіарех. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват потенциално опасни задачи като шофиране или работа с машини, докато това стане безопасно или след препоръка на лекаря.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Контрактура на Dupuytren

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на клиничните проучвания с Хиарех (272 от 409 пациенти, получавали до три единични инжекции Хиарех и 775 пациенти, получавали две едновременни инжекции в една и съща ръка) са били реакции на мястото на инжектиране като периферен оток (на мястото на инжектиране), контузия (включително екхимоза), кръвоизлив на мястото на инжектиране и болка на мястото на инжектиране. Реакциите на мястото на инжектиране са били много чести, проявяващи се при по-голямата част от пациентите, като са били предимно леки до умерени по тежест и обикновено са преминавали в рамките на 1-2 седмици след инжектиране. Има съобщения за свързани с лекарствения продукт сериозни нежелани реакции като скъсване на сухожилие (6 случая), тендинит (1 случай), друго поражение на лигамент (2 случая) и комплексен регионален болков синдром (1 случай). Имало е съобщение за анафилактична реакция при пациент, лекуван преди с Хиарех (1 случай).

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблица 1 представя нежеланите реакции, изброени по системно-органен клас и категории по честота, като е използвана следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) и с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка. В рамките на честотата на всяка група, нежеланите реакции са представени по реда на понижаваща се тежест. Нежелани реакции, съобщени от клиничната програма, са тези, настъпили в хода на двойнослепите, плацебо-контролирани проучвания Фаза 3 за лечението на контрактура на Dupuytren при възрастни пациенти с палдиращо се уплътнение (AUX-CC-857, AUX-CC-859) и постмаркетинговите клинични проучвания (AUX-CC-864, AUX-CC-867) за две едновременни инжекции в една и съща ръка.

**Таблица 1: Таблично представяне на нежеланите реакции**

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Целулит на мястото на инжектиране Лимфангит	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфаденопатия	Болка в лимфните възли	Тромбоцитопения Лимфаденит	
Нарушения на имунната система			Свърхчувствителност Анафилактична реакция	
Психични нарушения			Обърканост Възбуда Безсъние Раздразнителност Безпокойство	
Нарушения на нервната система		Парестезия Хипестезия Усещане за парене Замаяност Главоболие	Комплексен регионален болков синдром Моноплегия Вазовагален синкоп Тремор Хиперестезия	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на очите			Оток на клепачите	
Съдови нарушения			Хематом Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Задух Хипервентилация	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене	Диария Повръщане Болка в горната част на корема	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж Екхимоза	Кръвенисти мехури <sup>a</sup> Мехури Обрив Еритем Хиперхидроза	Еритематозен или макуларен обрив Екзема Оток на лицето Нарушения на кожата, като ексфолиация, лезии, болка, уплътнение, промяна в цвета или круста	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в крайник	Артралгия Аксиларно образувание Ставен оток Миалгия	Болка в гръдната стена, слабините, врата или рамото Мускулно-скелетен дискомфорт или скованост, ставна скованост или крепитация Дискомфорт в крайниците Тендинит Мускулни спазми или слабост	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Болезненост в гърдите Хипертрофия на гърдите	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток <sup>b</sup> Кръвоизлив, болка или оток на мястото на инжектиране Болезненост	Аксиларна болка Възпаление Затопяне, еритем, възпаление, мехурчета или сърбеж на мястото на инжектиране Оток	Локален оток Пирексия Болка Дискомфорт Умора Чувство за горещина Грипоподобно заболяване Реакция на мястото на инжектиране, общо неразположение, раздразнение, анестезия, десквамация, възел или промяна на цвета Непоносимост към студ на лекуваните пръсти	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Изследвания			Уголемен лимфен възел Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена телесна температура	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Контузия	Кожна лацерация <sup>а,б</sup>	Руптура на сухожилие Нараняване на лигамент Нараняване на крайник Открита рана Дехисценция на рана	Некроза на пръста <sup>г</sup> Фрактура на пръста <sup>г</sup>

а съобщено с по-висока честота (много чести) при пациенти, които са получили две едновременни инжекции Хиарех в една и съща ръка, в сравнение с участници, лекувани с до три единични инжекции в плацебо-контролираните основни проучвания Фаза 3 при контрактура на Dupuytren.

б “кожна лацерация” включва “лацерация на мястото на инжектиране” и “лацерация” в “периферен оток” включва “оток на мястото на инжектиране” и “оток”

г виж също точка 4.4

Честотата на кожна лацерация (29,1%) е била по-висока при участници, лекувани с две едновременни инжекции Хиарех в клиничното проучване с историческа контрола AUX-CC-867, в сравнение с участници, лекувани с до три единични инжекции в плацебо-контролираните основни проучвания Фаза 3 при контрактура на Dupuytren (CORD I и CORD II) (8,8%). По-голямата част от кожните лацерации са се появили в деня на манипулацията. По-високата честота на кожна лацерация може да се отдаде на по-енергични процедури за екстензия на пръста при пациенти след анестезия на ръката. В проучването AUX-CC-867 повечето (85%) участници са получили локална анестезия преди процедурата за екстензия на пръста. Не е имало други клинично значими разлики между двете едновременни инжекции Хиарех в една и съща ръка и до три единични инжекции Хиарех по отношение на съобщените видове нежелани реакции (т.е. повечето нежелани реакции са били локални в третирания крайник и с лека или умерена интензивност).

Цялостният профил на безопасността е бил подобен, независимо от времето на процедурата за екстензия на пръста след инжекцията (т.е. 24 часа, 48 часа и  $\geq 72$  часа след инжекцията) сред пациенти, които са получили две едновременни инжекции Хиарех в проучване AUX-CC-867.

### Болест на Peyronie

#### Обобщение на профила на безопасност

При две двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания Фаза 3 (832 пациенти-мъже, 551 пациенти са получавали Хиарех) и при едно открито проучване Фаза 3 (189 пациенти-мъже) на пациенти, които преди това са получавали плацебо в контролираните проучвания общият профил на безопасност е бил подобен. При две двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания Фаза 3 повечето нежелани реакции са били локални събития на пениса и в слабините, като по-голямата част от тези събития са били леки или умерени по тежест, и повечето (79%) са отзвучали в рамките на 14 дни след инжектиране. Профилът на нежеланите реакции е бил подобен след всяка инжекция, независимо от броя на приложените инжекции.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции ( $\geq 25\%$ ) по време на контролираните клинични проучвания с Хиарех са били хематом на пениса, оток на пениса и болка в пениса. Има съобщения за тежък хематом на пениса, включително тежък хематом на мястото на инжектиране, които са били много чести.

В контролираните и неконтролираните клинични проучвания с Хиарех при болест на Peyronie нечесто се съобщава за корпорална руптура и други сериозни увреждания на пениса (вж. точка 4.4).

Има съобщения за пукащ звук или такова усещане в пениса, понякога описвано като „щракване“ или „трошене“, а понякога придружено от детумесценция, хематом и/или болка, при 73/551 (13,2%) от пациентите, лекувани с Хиарех и при 1/281 (0,3%) от пациентите, третираны с плацебо, в Проучвания 1 и 2 общо.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблица 2 представя нежеланите реакции, изброени по системо-органен клас и категории по честота, като е използвана следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) и с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка. В рамките на честотата на всяка група, нежеланите реакции са представени по реда на понижаване се тежест. Нежелани реакции, съобщени от клиничната програма, са тези, настъпили в хода на двойнослепите, плацебо-контролирани проучвания Фаза 3.

**Таблица 2: Списък на нежеланите реакции в табличен вид.**

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации			Гъбична инфекция на кожата Инфекция Инфекция на горните дихателни пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система			Болка в лимфните възли Еозинофилия Лимфаденопатия
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност към лекарството Анафилактична реакция*
Нарушения на метаболизма и храненето			Задържане на течности
Психични нарушения			Ярки сънища Депресия Потискане на сексуалната функция
Нарушения на нервната система			Главоболие Замаяност Дисгеузия Парестезии Усещане за парене Хиперестезия Хипоестезия
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус
Сърдечни нарушения			Тахикардия

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Съдови нарушения			Хематом Хипертония Кръвоизлив Лимфангиопатия Повърхностен тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Кашлица
Стомашно-чревни нарушения			Подуване на корема Констипация
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Кръвенисти мехури Промяна в цвета на кожата	Еритем Улцерация по пениса Еритематозен обрив Нощни изпотявания Кожно нарушение, възел, гранулом, мехур, раздразнение или едем Нарушение на пигментацията Хиперпигментация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Болка в гърба, пубиса или слабините Нарушение на сухожилията Болка в сухожилията Мускулно-скелетен дискомфорт
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Дизурия Позиви за уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Хематом <sup>а</sup> , оток <sup>б</sup> , болка <sup>в</sup> или екхимоза <sup>г</sup> на пениса	Мехури по пениса Генитален сърбеж Болзненна ерекция Ерекtilна дисфункция Диспареуния Еритем на пениса	Адхезия на пениса Нарушение на пениса Прогресия на болест на Reynolds Сексуална дисфункция Еритем на скротума Генитален дискомфорт Генитален кръвоизлив Болка в таза Намален размер на пениса Венозна тромбоза на пениса Едем на скротума Болка в скротума

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Мехури или сърбеж на мястото на инжектиране Локализиран едем Възел Супрапубична болка	Чувство за горещина Реакция или промяна в цвета на мястото на инжектиране Пирексия Оток Астения Студени тръпки Киста Индурация Грипоподобно заболяване Едем Отделяне на секрет Болезненост
Изследвания			Повишена кръвна захар Повишено систолно кръвно налягане Повишена телесна температура
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Болка в резултат на процедурата	Фрактура на пениса Кожна лацерация Открита рана Хематом на скротума Нараняване на става Нараняване на пениса

- а Включва: има съобщения за хематом на мястото на инжектиране и хематом на пениса с буквалния термин „кръвонасядане на пениса“ или „кръвонасядане на мястото на инжектиране“ при 87% от пациентите.
- б Включва: оток на мястото на инжектиране, едем на пениса, оток на пениса, локален оток, оток на скротума и едем на мястото на инжектиране.
- в Включва: болка на мястото на инжектиране, болка в пениса и дискомфорт на мястото на инжектиране.
- г Включва: контузия, екхимоза, кръвоизлив в пениса и кръвоизлив на мястото на инжектиране.
- \* Съобщени от постмаркетингово клинично проучване при пациент с предишна експозиция на Хиарех за лечение на контрактура на Dupuytren.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

#### **4.9 Предозиране**

Очаква се прилагането на Хиарех в по-големи от препоръчителните дози да е свързано с увеличени локални реакции на мястото на инжектиране. В случай на предозиране трябва да бъдат осигурени обичайните поддържащи грижи и симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на заболяванията на мускулно-скелетната система – ензими, АТС код: M09AB02.

Хиарех е лиофилизиран продукт за парентерално приложение, съдържащ колагеназа от *Clostridium histolyticum*, която се състои от две колагенази в определено тегловно съотношение. Тези колагенази, наречани AUX-I и AUX-II, са представители на два основни класа колагеназа (Клас I и Клас II), произведени от *Clostridium histolyticum*. AUX-I и AUX-II са единични полипептидни вериги, съставени от около 1 000 аминокиселини с известна последователност, с молекулно тегло съответно 114 kDa и 113 kDa, определено чрез мас-спектрометрия. Двата полипептида са пречистени чрез хроматографски процедури, обичайни за разделяне и изолиране на биотерапевтични протеини, за да се получи стабилна, добре охарактеризирана и контролирана смес от два колагеназни ензима.

Тъй като процесът на разграждане на колагена след прилагане на Хиарех е локализиран и не изисква или не води до измерими системни нива на AUX-I и AUX-II, основното фармакодинамично действие на Хиарех при хора не може да бъде оценено; поради това, такива проучвания не са провеждани.

#### Механизъм на действие

Колагеназите са протеинази, които хидролизират колагена при физиологични условия. Хиарех е съставен от смес на Клас I (AUX-I) и Клас II (AUX-II) колагенази от клостридиум в определено тегловно съотношение. Колагеназите от двата класа притежават сходна, но допълваща се субстратна специфичност. Двете колагенази ефективно разцепват интерстициалния колаген, но на различни места в молекулата; освен това те имат афинитет към различни конформации (тройно-спирален срещу денатуриран или разцепен). На тези различия се дължи способността на двата класа ензими да разграждат колагена по допълващ се начин. Колагеназите от Клас I ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\eta$ ) са продукти на *colG*-гена; те иницират колагенната хидролиза близо до аминокиселинната краищата на тройно-спиралната област и образуват големи протеолитични фрагменти. За разлика от това колагеназите от Клас II ( $\delta$ ,  $\epsilon$  и  $\zeta$ ) са продукт на *colH*-гена, а началните места на разцепване се намират във вътрешността на молекулата на колагена и водят до образуване на по-малки колагенни фрагменти. И двата класа колагенази лесно хидролизират желатин (денатуриран колаген) и малки колагенни пептиди, докато Клас II има по-висок афинитет към малки колагенни фрагменти. Клас I разцепва неразтворимия тройно-спирален колаген с по-висок афинитет, отколкото колагеназа Клас II. Заедно тези колагенази действат за осигуряване на широка хидролитична активност спрямо колаген.

#### *Контрактура на Dupuytren*

Инжектирането на Хиарех в уплътнение на Dupuytren, което е съставено главно от интерстициален колаген тип I и III, води до ензимно разкъсване на уплътнението.

#### *Болест на Peyronie*

Признаците и симптомите на болестта на Peyronie се причиняват от колагенова плака. Инжектирането на Хиарех в плаката на Peyronie, която е съставена основно от колаген, може да доведе до ензимно разрушаване на плаката. След това разрушаване на плаката, деформацията на извивката на пениса и притеснението на пациента, причинени от болестта на Peyronie, намаляват.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Контрактура на Dupuytren*

Ефикасността на Хиарех 0,58 mg е оценена в две основни рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, CORD I (AUX-CC-857) и CORD II (AUX-CC-859), при възрастни пациенти с контрактура на Dupuytren. Популацията на двойнослепото проучване е



включвала 409 пациенти, от които 272 са получавали Хіарех 0,58 mg и 137 са получавали плацебо. Средната възраст е била 63 години (диапазон от 33 до 89 години) и 80% от пациентите са били мъже. При включване в проучването пациентите от клиничните изпитвания са имали: (1) флексионна контрактура на пръст с палпиращо се уплътнение поне на един пръст (друг освен палеца), от 20° до 100° в MP става или от 20° до 80° в PIP става; (2) положителен “table top test”, определен като невъзможност да се поставят плътно върху маса едновременно засегнатия(ите) пръст(и) и дланта. В уплътнението, засягащо избрана основна става, са правени до 3 инжекции с 0,58 mg Хіарех или плацебо. Ако е било необходимо, е провеждана процедура за екстензия на пръста, приблизително 24 часа след инжектирането, за да си улесни разкъсването на уплътнението. Отделните инжекции са били с интервал от около 4 седмици.

Първичната крайна точка на всяко проучване е била да се оцени частта от пациентите, достигнали намаление на контрактурата на избраната основна става (MP или PIP) до 5° или по-малко от нормалното, приблизително 4 седмици след последната инжекция в тази става. Другите крайни точки са включвали  $\geq 50\%$  намаление от изходното ниво в степента на контрактурата, процентна промяна от изходното ниво в степента на контрактурата, промяна от изходното ниво в обхвата на движение, обща оценка на пациента за удовлетворение от лечението и обща оценка на лекаря за тежестта.

Сравнен с плацебо, Хіарех е показал клинично сигнификантна полза при тази част от пациентите, които са достигнали първичната крайна точка на намаляване на контрактурата във всички третиращи стави до 5° или по-малко, приблизително 4 седмици след последната инжекция (MP плюс PIP, само MP, само PIP). За пациенти, достигнали контрактура на избраната става от 5° или по-малко, средният брой на инжекциите, необходими да се достигне това, е бил 1,5 в двете проучвания. Хіарех е демонстрирал също клинично сигнификантна полза в сравнение с плацебо при намаляване на степента на контрактурата и увеличаване, както на обхвата на движение от изходното ниво за всички третиращи стави (MP плюс PIP, само MP, само PIP), така и на общата оценка на пациента за удовлетворение от лечението.

Таблица 3 представя демографските и изходните характеристики на проучваната популация, а Таблицы 4-5 представят резултатите от главните крайни точки за ефикасност, измерени в двете двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания CORD I (AUX-CC-857) и CORD II (AUX-CC-859).

**Таблица 3.**  
**Демографски и изходни характеристики**  
**Двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания Фаза 3 (CORD I, CORD II)**

ПАРАМЕТЪР	Хіарех (N=249)	Плацебо (N=125)
Възраст (години) Средно	62,7	64,2
Възrastова категория (години), 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)
Пол, n (%)		
Мъже	210 (84,3)	91 (72,8)
Жени	39 (15,7)	34 (27,2)
Фамилна анамнеза за болест на Dyrpyutren, n (%)		
Да	107 (43,0)	62 (49,6)
Не	142 (57,0)	63 (50,4)
Лекарска оценка на тежестта на изходно ниво		
Лека	38 (15,4%)	21 (16,8%)
Умерена	148 (59,9%)	71 (56,8%)
Тежка	61 (24,7%)	33 (26,4%)
Липсваща <sup>1</sup>	2 (0,8%)	-

Забележка: Включва всички пациенти, получили поне 1 инжекция с лекарствен продукт от двойнослепото проучване (Хіарех 0,58 mg или плацебо).

<sup>1</sup>Не е използвана за изчисляване на процента на лекарската оценка на тежестта на изходно ниво - като действителен знаменател е използвано N=247.

**Таблица 4.**  
**Процент от пациентите, достигнали намаление на контрактурата до 5° или по-малко**  
**(Последна инжекция)**

ТРЕТИРАНИ ОСНОВНИ СТАВИ	CORD I		CORD II	
	Хіарех N=203 <sup>c</sup>	Плацебо N=103 <sup>c</sup>	Хіарех N=45	Плацебо N=21
<b>Всички Стави</b>	64,0%	6,8%	44,4%	4,8%
<b>p-стойност</b>	<0,001	-	<0,001	-
<b>MP Стави<sup>a</sup></b>	76,7%	7,2%	65,0%	9,1%
<b>p-стойност</b>	<0,001	-	0,003	-
<b>PIP Стави<sup>b</sup></b>	40,0%	5,9%	28,0%	0,0%
<b>p-стойност</b>	<0,001	-	0,069	-

<sup>a</sup>Метакарпофалангеална става; <sup>b</sup>Проксимална интерфалангеална става;  
<sup>c</sup>2 основни стави са били изключени от анализа на ефикасността (1 става от плацебо-групата не е била оценена, а 1 става от третираната с Хіарех група преди лечението е имала изходно ниво на контрактура 0 градуса).

**Таблица 5.**  
**Средно увеличение в обхвата на движение от изходното ниво**  
**(Последно инжектиране)**

ТРЕТИРАНИ ОСНОВНИ СТАВИ	CORD I		CORD II	
	Хиарех	Плацебо	Хиарех	Плацебо
<b>Всички Стави</b>	<b>N=203<sup>c</sup></b>	<b>N=103<sup>c</sup></b>	<b>N=45</b>	<b>N=21</b>
Средно изходно ниво (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Средна крайна стойност (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Средно увеличение (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
<b>MP Стави<sup>a</sup></b>	<b>N=133</b>	<b>N=69</b>	<b>N=20</b>	<b>N=11</b>
Средно изходно ниво (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Средна крайна стойност (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Средно увеличение (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
<b>PIP Стави<sup>b</sup></b>	<b>N=70</b>	<b>N=34</b>	<b>N=25</b>	<b>N=10</b>
Средно изходно ниво (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Средна крайна стойност (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Средно увеличение (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

<sup>a</sup> Метакарпофалангеална става; <sup>b</sup> Проксимална интерфалангеална става; <sup>c</sup> 2 основни стави са били изключени от анализа на ефикасността (1 става от плацебо-групата не е била оценена, а 1 става от третираната с Хиарех група преди лечението е имала изходно ниво на контрактура 0 градуса).

Всички р-стойности са <0,001 за всички сравнения между Хиарех и плацебо, с изключение на PIP стави в проучване CORD II, които не са били подходящи за статистически анализ, поради йерархична аналитична процедура.

Оценената от лекаря промяна в тежестта на контрактурата се съобщава като много голямо подобрене или голямо подобрене при 86% и 80% от пациентите в групата с Хиарех, в сравнение с 3% и 5% от пациентите в плацебо-групата, съответно за проучванията CORD I и CORD II ( $p < 0,001$ ). Въз основа на общата оценка на пациента за удовлетворение от лечението, повече от 85% от пациентите в проучванията CORD I и CORD II съобщават, че са или доста доволни, или много доволни от своето лечение с Хиарех, срещу приблизително 30%, третиран с плацебо ( $p < 0,001$ ). По-голямото удовлетворение на пациентите е корелирало с подобрения обхват на движение ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ).

#### Лечение с две едновременни инжекции

Приложението на две едновременни инжекции Хиарех в уплътнения на Dupuytren в една и съща ръка е било оценено в клинично проучване с историческа контрола AUX-CC-867, открито, многоцентрово изпитване при 715 възрастни участници (1 450 инжекции Хиарех) с контрактура на Dupuytren. Процедурите за екстензия на пръста са били извършени приблизително 24 до 72 часа след инжекцията.

Първичната крайна точка за ефикасност е била контрактура с фиксирана флексия в подгрупата с третирана двойка стави. Било е наблюдавано значително средно подобрене (74,4%) от изходно ниво до Ден 31 като цяло, при контрактура с фиксирана флексия след приложение на две едновременни инжекции Хиарех 0,58 mg (една инжекция на става) в една и съща ръка, вижте Таблица 6.

Подобрение е било наблюдавано независимо от вида на ставите или засягането на пръстите (диапазон: 60,5% до 83,9%). Било е наблюдавано и подобрене на общата контрактура с фиксирана флексия, независимо от времето на екстензия на пръста - 24, 48 или 72 часа след инжекция, със средно подобрене в Ден 31 съответно със 75,2%, 74,8% и 72,4%. Било е наблюдавано и подобрене от изходно ниво в обхвата на движение в Ден 31 за всички подгрупи с третиран двойки стави, вижте Таблица 6.

Таблица 6.

Обща контрактура с фиксирана флексия и обхват на движение след приложение на две едновременни инжекции Хіарех 0,58 mg в една и съща ръка, mITT популация, проучване AUX-CC-867 (първи терапевтичен цикъл)

	Един и същ пръст, 1 MP, 1 PIP (n=350)	Различни пръсти, и двете MP (n=244)	Различни и пръсти, и двете PIP (n=72)	Различни пръсти, 1 MP, 1 PIP (n=58)	Общо (n=724)
<b>Обща FFC (°)</b>					
Изходно ниво, средно (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Ден 31, средно (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Промяна, средно (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
% Промяна, средно (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
<b>Общ ROM (°)</b>					
Изходно ниво, средно (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Ден 31, средно (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Промяна, средно (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FFC = Контрактура с фиксирана флексия

ROM = Обхват на движение

Бил е постигнат клиничен успех (намаление на контрактурата до  $\leq 5^\circ$  в рамките на 30 дни) след две едновременни инжекции Хіарех (една на става) в една и съща ръка, за повечето от MP ставите (64,6%), в сравнение с 28,6% от PIP ставите след една единична инжекция на засегнатата става. Времето на екстензия на пръста след инжекция не е оказало влияние върху процента на клиничен успех както за MP ставите, така и за PIP ставите. Клинично значимо подобрене във функцията на ръката, определено чрез оценка по URAM (Unite´ Rhumatologique des Affections de la Main) е било наблюдавано в Ден 31 (-11,3) и Ден 61 (-12,3).

#### Дългосрочна ефикасност и безопасност

Предприето е дългосрочно проучване за проследяване без лечение от Година 2 до Година 5 (AUX-CC-860) за оценка на повторната поява на контрактура и дългосрочната безопасност при пациенти, които са получили до 8 единични инжекции Хіарех 0,58 mg в предишно открито или двойносляпо проучване Фаза 3 с открито продължение. Не са установени нови сигнали за безопасност сред пациенти, които са проследявани в продължение на 5 години след първоначалната им инжекция Хіарех в предишно клинично проучване. По-голямата част от съобщените нежелани реакции по време на периода на дългосрочно проследяване не са били сериозни, били са леки или умерени по интензивност и не са били свързани с локалното приложение на Хіарех. Тези данни са в подкрепа на профила на дългосрочна безопасност на Хіарех, като потвърждават, че не са установени нови рискове за безопасността по време на 5-годишния период на проследяване.

Повторната поява е оценявана при успешно лекувани стави (т.е. пациентите са имали намаление на контрактурата до  $5^\circ$  или по-малко при оценката в Ден 30 след последната инжекция Хіарех в предишно проучване) и е определена като увеличение на ставната контрактура с най-малко  $20^\circ$  при наличие на палпиращо се уплътнение, или ставата е била подложена на медицинска или хирургична интервенция основно за коригиране на нова или влошаваща се контрактура на Dupuytren в тази става. Данни за дългосрочната честота на повторна поява след успешно лечение с ХІАРЕХ са предоставени в Таблица 7.

Таблица 7.

Дългосрочна честота на повторна поява при стави, лекувани успешно с ХИАРЕХ

Интервал на проследяване (дни)	Брой (%) стави във всеки интервал <sup>а</sup>	Брой (%) стави с повторна поява във всеки интервал <sup>б</sup>	Кумулативна номинална повторна поява по тип става (%)		Кумулативна номинална честота на повторна поява (%) <sup>в</sup>	Номинална промяна в честотата на повторна поява спрямо предишната година (%)
			MP	PIP		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1 095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1 096-1 460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1 461-1 825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
>1 825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

<sup>а</sup> Счита се, че дадена става е в даден интервал, ако продължителността на оценяване попада в интервала. Продължителността на оценяване е започнала в деня на успех (визитата след последната инжекция, когато за първи път е регистрирано измерването от 0° до 5°). Продължителността на оценяване е приключила с последното налично измерване или в деня на медицинската интервенция за стави, при които не е имало повторна поява, и в деня на повторна поява за стави, при които е имало повторна поява.

<sup>б</sup> Става с повторна поява е става, оценена от изследователя като, такава с влошаване на контрактурата на Dupuytren, поради палпиращо се уплътнение. Денят на повторна поява е визитата, когато е съобщено за повторната поява или деня на интервенция, ако дадена става е лекувана за влошаване на контрактурата на Dupuytren. При стави, за които е съобщено, че са с повторна поява в предишно проучване, денят на повторна поява е бил първата визита с измерване на контрактура с фиксирана флексия от 20° или повече, след съобщаване на повторната поява.

<sup>в</sup> Номиналната честота на повторна поява е била общия брой повторни появи, получаващи се преди последния ден на интервала, разделен на общия брой стави ( $\times 100$ ).

#### Повторно лечение на рекурентни контрактури

Проведено е проучване AUX-CC-862 при пациенти с контрактура на Dupuytren, които са имали рецидив на контрактура в става, която е лекувана ефективно с Хиарех в предходно клинично проучване. Не са установени нови сигнали по отношение на безопасността при пациенти, които са лекувани повторно с Хиарех. Повечето нежелани реакции са били несериозни, леки или умерено тежки и свързани с локалното приложение на Хиарех или с процедурата на екстензия на пръста за улесняване на разрушаването на уплътнението. Клиничната ефикасност в проучването AUX-CC-862 е била подобна на съобщената в проучванията CORD I и CORD II. В проучване AUX-CC-862 при 64,5% от MP ставите с рецидив и 45,0% от PIP ставите с рецидив е постигнат клиничен успех след повторно лечение с до три инжекции Хиарех.

В проучването за повторно лечение AUX-CC-862, 150 проби, положителни за анти-AUX-I антитела, и 149 проби, положителни за анти-AUX-II антитела, са били оценени за потенциална кръстосана реактивност с човешки MMP-1, -2, -3, -8 и -13. Резултатите са показали липса на кръстосана реактивност с който и да било от петте тествани MMP.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Хиарех във всички подгрупи на педиатричната популация при

лечение на контрактура на Dupuytren (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

### *Болест на Peyronie*

Ефикасността на Хиарех е била оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, Проучване 1 (AUX-CC-803) и Проучване 2 (AUX-CC-804), при възрастни мъже с болест на Peyronie. Популацията при двойнослепите проучвания се е състояла от 832 пациенти-мъже, от които 551 пациенти са получавали Хиарех и 281 са получавали плацебо. Средната възраст е била 58 години (диапазон от 23 до 84 години). При включване в проучването пациентите е трябвало да имат деформация на извивката на пениса най-малко 30 градуса в стабилната фаза на болестта на Peyronie. Пациентите са били изключвани, ако са имали вентрална деформация на извивката, изолирана деформация тип „часовниково стъкло“ или калцифицирана плака, която би могла да попречи на техниката на инжектиране. На изходно ниво или е нямало болка в пениса, или тя е била лека при повечето (98%) пациенти.

В тези проучвания пациентите са били подложени на до 4 терапевтични цикъла с Хиарех или плацебо (Седмици 0, 6, 12, 18) и са проследявани в период на проследяване без лечение (Седмици 24-52). Във всеки терапевтичен цикъл са били прилагани две инжекции Хиарех 0,58 mg или две инжекции плацебо през интервал от 1 до 3 дни. При пациентите е извършвана процедура по оформяне на пениса в центъра за проучване, от 1 до 3 дни след втората инжекция от цикъла. Терапевтичният цикъл е бил повтарян през интервали от приблизително шест седмици до три допълнителни пъти, за общо максимум 8 процедури на инжектиране и общо 4 процедури по оформяне. В допълнение, пациентите са били инструктирани да извършват оформяне на пениса у дома в продължение на шест седмици след всеки терапевтичен цикъл. В Проучвания 1 и 2 съвместните първични крайни точки са били:

- процентната промяна от изходното ниво до седмица 52 в деформацията на извивката на пениса и
- промяната от изходното ниво до седмица 52 на оценката на сферата на притеснение (Bother domain) във Въпросника за оценка на болестта на Peyronie (*Peyronie's Disease Questionnaire*, PDQ)

Оценката на сферата на притеснение е съставен резултат от следните показатели, съобщавани от пациента: притеснение от болката при ерекция, външен вид на ерекцията и влияние на болестта на Peyronie върху половия акт, както и честота на половите актове.

Лечението с Хиарех е подобрило значително деформацията на извивката на пениса при пациенти с болест на Peyronie, в сравнение с плацебо (Таблица 9). Подобриеното на деформацията на извивката в числово изражение е било подобно сред пациенти с деформация на изходно ниво от 30 до 60 градуса и тези с деформация на извивката от 61 до 90 градуса.

Хиарех е понижил значително съобщаваните от пациентите притеснения, свързани с болестта на Peyronie, в сравнение с плацебо (Таблица 10). Намалението в сферата на притеснение е било подобно в числово изражение между групите пациенти, стратифицирани по степен на деформацията с изкривяване на изходно ниво (от 30 до 60 градуса и от 61 до 90 градуса).

Таблица 8 предоставя характеристиките на заболяването на изходно ниво за популацията в проучването, а Таблицы 9-10 предоставят резултатите от съвместните първични крайни точки за ефикасност, измерени в 2-те двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания: AUX-CC-803 и AUX-CC-804.

**Таблица 8. Характеристики на заболяването на изходното ниво при пациенти<sup>a</sup> с болест на Peyronie (Peyronie's Disease, PD)**

	Проучване 1		Проучване 2	
	ХИАРЕХ N=277	Плацебо N=140	ХИАРЕХ N=274	Плацебо N=141
Средна възраст (години) (Мин.-Макс.)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Средна продължителност на PD (години) (Мин.-Макс.)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Средна деформация с изкривяване на пениса (градуси) (Мин.-Макс.)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Въпросник за оценка на болестта на Peyronie (PDQ) <sup>б</sup> – Средна, съобщавана от пациента, оценка на сферата на притеснение при PD (граница: 0-16) <sup>в</sup>	7,5	7,4	7,4	8,2
Анамнеза за еректилна дисфункция N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

<sup>a</sup> Участниците са били от ИТТ популация и са получили поне една доза от изпитваното лекарство в Проучване 1 или 2

<sup>б</sup> Всяка оценка във въпросника за оценка на болестта на Peyronie (PDQ) е налагала участниците да са имали вагинален полов акт през последните 3 месеца преди попълването

<sup>в</sup> По-високите резултати представляват по-лоши симптоми

**Таблица 9. Средна процентна промяна в деформацията на извивката на пениса от изходното ниво до Седмица 52 – Проучвания 1 и 2**

	Проучване 1		Проучване 2	
	ХИАРЕХ N=199	Плацебо N=104	ХИАРЕХ N=202	Плацебо N=107
Средна стойност на изходното ниво (градуси)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Средна процентна промяна <sup>а</sup>	-35,0%	-17,8%	-33,2%	-21,8%
Разлика между леченията (95% ДИ)	-17,2% <sup>б</sup> (-26,7%; -7,6%)		-11,4% <sup>б</sup> (-19,5%; -3,3%)	

<sup>a</sup> Средната процентна промяна, разликата между леченията, 95% ДИ и р-стойността са базирани на модел ANOVA с фактори за лечение, стратум въз основа на извивката на пениса на изходното ниво и тяхното взаимодействие, и използване на последното проведено екстраполирано наблюдение (*last observation carried forward, LOCF*) в модифицираната „*intent-to-treat*“ (mITT) популация. Популацията mITT е дефинирана като всички рандомизирани участници, които са имали както измерване на деформацията на извивката на пениса, така и оценка с въпросника за оценка на болестта на Peyronie (PDQ) на изходното ниво и в една или повече последващи времеви точки.

<sup>б</sup> р-стойност <0,01

**Таблица 10. Средна промяна в оценката на сферата на притеснение за болестта на Peyronie от изходно ниво до Седмица 52 – Проучвания 1 и 2**

	Проучване 1		Проучване 2	
	ХИАРЕХ N=199	Плацебо N=104	ХИАРЕХ N=202	Плацебо N=107
Средна стойност на изходно ниво	7,5	7,4	7,4	8,2
Средна промяна <sup>a</sup>	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Разлика между леченията (95% ДИ)	-1,2 <sup>b</sup> (-2,4; -0,03)		-1,1 <sup>b</sup> (-2,1; -0,002)	

<sup>a</sup> Средната промяна, разликата в леченията, 95% ДИ и р-стойността са базирани на модел ANOVA с фактори за лечение, стратум въз основа на изкривяването на пениса на изходно ниво и тяхното взаимодействие, и използване на последното проведено екстраполирано наблюдение (*last observation carried forward, LOCF*) в модифицираната „*intent-to-treat*“ (mITT) популация. Популацията mITT е дефинирана като всички рандомизирани участници, които са имали както измерване на деформацията на извивката на пениса, така и оценка с въпросника за оценка на болестта на Peyronie (PDQ) на изходно ниво и в една или повече последващи времеви точки.

<sup>b</sup> р-стойност <0,05.

Хиарех не е бил свързан с намаляване на дължината на пениса в клинични проучвания при лечение на болест на Peyronie.

В едно открито проучване Фаза 3, AUX-CC-806, е оценена безопасността и ефикасността на Хиарех. Критериите за включване и изключване от проучването, както и схемата на лечение и ко-първичните крайни точки за ефикасност са били същите като при основните проучвания AUX-CC-803 и AUX-CC-804. Все пак пациентите са били проследявани за период до 36 седмици. Общо 189 пациенти са били включени и лекувани с Хиарех. Всички пациенти са участвали и са завършили проучване AUX-CC-803 или AUX-CC-804, в които са получавали плацебо.

Медианата на възрастта на включените пациенти е била 60 години, в диапазона между 33 и 77 години. Медианата на продължителност на заболяването е била 4,9 години (диапазон от 2,0 до 27,9 години). За еректилна дисфункция е било съобщено при 52,9% от пациентите, а 27,5% са съобщили за предишна травма на пениса.

Таблицы 11-12 предоставят резултатите за ко-първичните крайни точки за ефикасност в откритото проучване Фаза 3 AUX-CC-806.



**Таблица 11. Средна процентна промяна в деформацията на извивката на пениса от изходното ниво до Седмица 36 (LOCF) (mITT\* популация) – проучване AUX-CC-806**

	<b>Xiapex N=126</b>
Изходна стойност	
Средна (SD)	46,9 (12,00)
Мин., Макс.	30, 85
Стойност на Седмица 36 (LOCF)	
Средна (SD)	29,9 (15,56)
Мин., Макс.	0, 80
% промяна от изходното ниво	
Средна (SD)	-36,3 (30,72)
Мин., Макс.	-100, 100
95% ДИ на средната стойност**	-41,6, -30,9

\* Модифицираната „intent-to-treat“ (mITT) популация е дефинирана като всички рандомизирани участници, които са имали както измерване на деформацията на извивката на пениса, така и оценка с въпросника за оценка на болестта на Peyronie (PDQ) на изходно ниво и в една или повече последващи времеви точки.

\*\* Въз основа на 95% ДИ на средната стойност, без нулевата, процентната промяна от изходното ниво се счита за статистически значима.

**Таблица 12. Средна промяна от изходното ниво в оценката на сферата на притеснение за болестта на Peyronie на Седмица 36 (LOCF) (mITT\* популация) – проучване AUX-CC-806**

	<b>Xiapex N=126</b>
Изходна стойност	
Средна (SD)	6,3 (3,60)
Мин., Макс.	1, 15
Стойност на Седмица 36 (LOCF)	
Средна (SD)	3,9 (3,65)
Мин., Макс.	0, 16
Промяна от изходното ниво	
Средна (SD)	-2,4 (3,34)
Мин., Макс.	-12, 7
95% ДИ на средната стойност**	-3,0, -1,8

\* Модифицираната „intent-to-treat“ (mITT) популация е дефинирана като всички рандомизирани участници, които са имали както измерване на деформацията на извивката на пениса, така и оценка с въпросника за оценка на болестта на Peyronie (PDQ) на изходно ниво и в една или повече последващи времеви точки.

\*\* Въз основа на 95% ДИ на средната стойност, без нулевата, средната промяна от изходното ниво се счита за статистически значима.

Като експлораторен анализ, сексуалните партньорки са попълнили два въпросника, както на визитата за скрининг, така и на Седмица 36: Въпросник за оценка на болестта на Peyronie (PDQ) за сексуалните партньорки (адаптация на сферите на притеснение за болестта на Peyronie и физиологичните симптоми на Въпросника за оценка на болестта на Peyronie (PDQ) за мъже, скала от 0-12) и Индекс на сексуалната функция при жени (FSFI), скала от 2-36, където по-високата оценка означава по-добра сексуална функция). Общо 30 партньорки са участвали в проучването. На изходно ниво средната оценка (SD) по Въпросника за оценка на болестта на Peyronie (PDQ) при жените е била 4,7 (3,61), а на Седмица 36 - 2,7 (3,06), тоест промяна от изходното ниво -2,0. Средната оценка (SD) на Индекса на сексуалната функция при жените

(FSFI) е била 20,56 (10,08) на изходно ниво и 26,72 (7,73) на Седмица 36, промяна от изходното ниво 7,54.

#### Дългосрочна ефикасност и безопасност

Предприето е едно проучване Фаза 4 за дългосрочно проследяване без лечение (AUX-CC-810) за оценка на ефикасността и безопасността до 5 години след първата инжекция с Хіарех в основните 12-месечни двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания Фаза 3 или в 9-месечните открити проучвания Фаза 3. През 5-годишния период на проследяване (Таблица 13) участниците са показали подобрене в извивката на пениса и в оценката на притеснението по Въпросника за оценка на болестта на Peyronie (PDQ) в сравнение с последната наблюдавана стойност от предишните проучвания Фаза 3. Няма промяна в резултатите по международния индекс за оценка на еректилната функция (*international index of erectile function*, ПЕФ). Не са установени нови сигнали по отношение на безопасността през 5-годишния период на проследяване.

**Таблица 13: Променливи по отношение на дългосрочната ефикасност – проучване AUX-CC-810**

	Изходно ниво <sup>а</sup>	Отправна точка <sup>б</sup>	Година 2	Година 3	Година 4	Година 5
<b>Извивка*</b> (градуси)	N=247	N=247	N=51	N=43	N=225	N=180
Средна±SD	51,8±15,04	31,0±16,10	25,8±12,99	25,2±13,31	29,1±17,21	27,0±16,13
Медиана	50,0	30,0	26,0	27,0	30,0	29,5
Мин., Макс.	30; 90	0; 81	0; 55	0; 60	0; 85	0; 70
<b>Притеснение по PDQ**</b>	N=183	N=183	N=34	N=29	N=154	N=123
Средна±SD	6,5±3,47	3,4±3,30	3,2±3,30	2,7±2,84	2,5±3,01	2,4±2,89
Медиана	6,0	2,0	2,5	1,0	1,0	1,0
Мин., Макс.	0; 15	0; 14	0; 14	0; 9	0; 12	0; 13
<b>Еректилна функция по ПЕФ**</b>	N=181	N=183	N=37	N=31	N=167	N=134
Средна±SD	23,2±6,47	24,9±6,12	22,9±7,70	22,9±8,13	23,3±7,54	23,6±7,48
Медиана	26,0	27,0	26,0	26,0	27,0	27,0
Мин., Макс.	2; 30	3; 30	3; 30	1; 30	3; 30	1; 30

<sup>а</sup> Изходното ниво се дефинира като последното наблюдение преди първата инжекция с Хіарех в предишното проучване Фаза 3 (т.е. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 или AUX-CC-806)

<sup>б</sup> Отправната точка се дефинира като последната нелипсваща наблюдавана стойност от предишното проучване Фаза 3 (т.е. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 или AUX-CC-806)

\* Забележка: 29 участници са били изключени от този анализ. 9 участници са получили разрешения за употреба Хіарех, 2 участници са имали имплантат в пениса в течение на проучването без лечение (AUX-CC-810) и 18 участници са имали предишна хирургична интервенция за лечение на болестта на Peyronie.

\*\* Забележка: 22 участници са били изключени от този анализ. 9 участници са получили разрешения за употреба Хіарех, 1 участник е имал имплантат в пениса в течение на проучването без лечение (AUX-CC-810) и 12 участници са имали предишна хирургическа интервенция за лечение на болестта на Peyronie.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Хіарех във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на болест на Peyronie (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След прилагане както на еднократна доза 0,58 mg Хіарех на 16 болни с контрактура на Dupuytren, така и на две едновременни инжекции с 0,58 mg Хіарех в една и съща ръка на 12 болни с контрактура на Dupuytren, не са установени измерими нива на Хіарех в плазмата, от 5 минути до 30 дни след инжектиране.

След всяко от двете интравенозни приложения на Хіарех 0,58 mg, през интервал от 24 часа, в плазмата на пениса на 19 пациенти с болест на Peyronie, плазмените нива на AUX-I и AUX-II при пациентите с измерими нива (82% и 40% съответно за AUX-I и AUX-II) са били минимални и краткотрайни. Максималните индивидуални плазмени концентрации на AUX-I и AUX-II са били съответно <29 ng/ml и <71 ng/ml. Всички плазмени нива са били под границите за измерване в рамките на 30 минути след приложение. Не е имало данни за натрупване след две последователни инжекции Хіарех, приложени през интервал от 24 часа. Не е имало пациенти с измерими плазмени нива 15 минути след оформяне на плазмата на Ден 3 (т.е. 24 часа след Инжекция 2 на Ден 2).

### Разпределение

Досега няма данни за системна токсичност в клиничните проучвания, проведени с Хіарех, прилаган локализирано, чрез инжекция в уплътнение на Dupuytren или в плазмата на Peyronie.

### Биотрансформация

Тъй като Хіарех не е субстрат на цитохром Р450 или на други лекарство-метаболизиращи ензимни пътища, и понеже не се очакват активни метаболити, не са провеждани изследвания на метаболизма.

### Елиминиране

Не са провеждани официални проучвания върху елиминирането. Няма измерима системна експозиция след единична инжекция Хіарех при пациенти с контрактура на Dupuytren и само минимална и краткотрайна системна експозиция на Хіарех при пациенти с болест на Peyronie.

### Специални популации

Не е необходимо коригиране на дозата при никоя специална група пациенти, напр. старческа възраст, бъбречно или чернодробно увреждане, пол или раса.

### Педиатрична популация

Хіарех не е проучван при деца и юноши на възраст 0-18 години, поради което няма налични фармакокинетични данни.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### Токсичност при многократно приложение

В проучване с фаза на приложение на единична доза или 61-дневна фаза на многократно приложение (3 пъти седмично на всеки 3 седмици за 3 цикъла) в пениса на колагеназа от *Clostridium histolyticum* при кучета с експозиции по-ниски от или равни на максималната препоръчителна доза при хора на база mg/m<sup>2</sup>, не е имало данни за системна токсичност.

### Репродуктивна токсичност

При интравенозно приложение на Хіарех през ден на мъжки и женски плъхове преди съжителството им и в периода на чифтосване и имплантиране, при интравенозни дози до 0,13 mg/доза (приблизително 11 пъти човешката доза, изчислено на mg/m<sup>2</sup>), не са установени ефекти върху естралния цикъл, тубулния транспорт, имплантирането и преимплантационното развитие и/или върху либидото или узряването на епидидималните сперматоцити. При плъхове не е имало нежелани реакции върху ранното ембрионално развитие, което означава липса на

данни за тератогенност. В това проучване не е наблюдавана системната токсичност при никое дозово ниво.

#### Мутагенност

Колагеназата от *clostridium histolyticum* не е била мутагенна при *Salmonella typhimurium* (AMES тест) и не е била кластогенна както при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки, така и при *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити.

#### Канцерогенност

Не са провеждани стандартни двугодишни биологични тестове при гризачи с Хиарех. По тази причина канцерогенният риск не е известен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Прах

Захароза

Трометамол

Хлороводородна киселина 2,4% w/w (за корекция на рН)

#### Разтворител

Калциев хлорид дихидрат

Натриев хлорид

Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

След реконституиране се препоръчва незабавно използване. Разтвореният Хиарех може да бъде съхраняван на стайна температура (20°C-25°C) за не повече от 1 час или охладен при 2°C-8°C за не повече от 4 часа преди прилагането. Ако е бил охладен, приготвеният разтвор трябва да се остави да достигне стайна температура (20°C-25°C) за около 15 минути преди употреба.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Хиарех прах се доставя в прозрачен стъклен флакон (3 ml, стъкло тип I) с гумена запушалка, алуминиева обкатка и отчупващо се капаче (полипропилен).

Разтворител: 3 ml разтвор, доставен в прозрачен стъклен флакон (5 ml, стъкло тип I) с гумена запушалка, алуминиева обкатка и отчупващо се капаче (полипропилен).

Опаковка от 1 флакон прах и 1 флакон разтворител.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### Инструкции за употреба и работа

#### *Приготвяне – Процедура за реконституиране*

Флаконът с Хіарех и флаконът с разтворител за инжекционен разтвор трябва да бъдат съхранявани в хладилник. Преди употреба флаконът, съдържащ Хіарех и флаконът, съдържащ разтворителя за приготвяне на разтвора, трябва да се извадят от хладилника и да се оставят да престоят при стайна температура най-малко 15 минути и не повече от 60 минути. Всеки флакон Хіарех и стерилен разтворител за приготвяне на разтвор трябва да се използват само за единична инжекция. Ако две уплътнения на засегнати стави на една и съща ръка трябва да се третира по време на едно посещение при лекаря, трябва да се използват отделни флакони и спринцовки за всяко реконституиране и инжекция.

Трябва да се приложи следната процедура за реконституиране, като се спазва асептична техника:

1. Контрактура на Dupuytren: Ставата, която трябва да бъде третирана (MP или PIP), трябва да се потвърди, тъй като обемът на разтворителя, необходим за реконституиране, се определя от типа на ставата (PIP става изисква по-малък обем за инжектиране). Болест на Peyronie: Областта за третиране трябва да се идентифицира и обозначи с хирургичен маркер върху еректиралния пенис.
2. Пластмасовите отчупващи се капачета трябва да се отстранят от двата флакона. Гумената запушалка и околната повърхност на съдържащия Хіарех флакон и на флакона, съдържащ разтворителя за реконституиране, трябва да се почистят със стерилен спирт (не трябва да се използват други антисептици).
3. Само предоставения разтворител трябва да се използва за реконституиране; той съдържа калций, който е необходим за активността на Хіарех. Като се използва стерилна спринцовка, градуирана през 0,01 ml, трябва да се изтегли съответното количество от предоставения разтворител, за да се добави, както следва:

**Таблица 14. Обеми, необходими за приложение**

Област за третиране	Разтворител, необходим за реконституиране	Инжекционен обем за доставяне на доза Хіарех 0,58 mg†
MP стави на Dupuytren	0,39 ml	0,25 ml
PIP стави на Dupuytren	0,31 ml	0,20 ml
Плака на Peyronie	0,39 ml	0,25 ml

†Обърнете внимание, че инжекционният обем за доставяне на доза 0,58 mg е по-малък от общия обем разтворител, използван за реконституиране.

4. Разтворителят трябва да се инжектира бавно по стените на флакона, съдържащ лиофилизиран прах Хіарех. Флаконът, съдържащ разтвора, не трябва да се обръща или разклаща. Разтворът трябва да се завърти бавно, за да се гарантира, че цялото количество лиофилизиран прах е попаднало в разтвора. След това спринцовката и иглата, използвани за реконституиране, трябва да се отстранят и изхвърлят.

5. Преди прилагане разтворът трябва визуално да се провери за видими частици и промяна в цвета. Приготвеният разтвор на Хиарех трябва да е бистър. Ако разтворът съдържа частици, или е мътен, или с променен цвят, не трябва да се инжектира.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/671/001

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 февруари 2011 г.  
Дата на последно подновяване: 18 януари 2016 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА САРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Lonza AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
Швейцария

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да гарантира, че всички лекари, които се очаква да предписват/използват Xiapex са подходящо обучени за правилното приложение на лекарствения продукт и имат опит в диагностицирането и терапията на контрактура на Dupuytren и болест на Peyronie.

ПРУ, съгласувано с компетентните власти в държавата членка, преди пускане на пазара трябва да изпълни обучителна програма за лекари, която да осигури правилното поставяне на инжекцията и свеждане до минимум на риска от свързаните с инжекцията нежелани събития, както и да информира за очакваните и потенциални рискове, свързани с лечението.

Обучителната програма за лекари трябва да съдържа следните ключови елементи:

- техника на инжектиране и интервал на прилагане.
- разлики в точните обеми за реконституиране и инжектиране в метакарпофалангеалните (MP) и проксималните интерфалангеални (PIP) стави за контрактура на Dupuytren и за плака при болест на Peyronie.
- разпознаване и лечение на тежки имуномедиирани реакции, включително анафилаксия.
- информация за риска от кървене при пациенти с коагулационни нарушения, включително при тези на съпътстваща антикоагулантна терапия.
- информация за потенциалния риск от кръстосана реактивност към матричната металопротеиназа, включително развитието на мускуло-скелетен синдром и екзацербация/отключване на автоимунни нарушения.
- напомняне за необходимостта от съобщаване на нежелани събития, включително лекарствени грешки.
- необходимост да се информира пациента за признаците и симптомите, свързани с лечението и кога да се търси съвет от лекар.
- кратка характеристика на продукта и листовка за пациента.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

Неприложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена опаковка, съдържаща 1 флакон прах и 1 флакон разтворител

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Хиарех 0,9 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор  
колагеназа от *Clostridium histolyticum*

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон прах съдържа 0,9 mg колагеназа от *Clostridium histolyticum*.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Прах: съдържа захароза, трометамол, хлороводородна киселина.  
Разтворител: съдържа калциев хлорид дихидрат, натриев хлорид, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор  
1 флакон прах  
1 флакон разтворител

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за интралезийно приложение  
  
Да се разтвори в съответния обем преди употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Само за еднократна употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/671/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер}  
SN: {номер}  
NN: {номер}

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакон с Хиарех прах

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Хиарех 0,9 mg прах за инжекционен разтвор  
колагеназа от *Clostridium histolyticum*  
Интралезийно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

Лекарствен продукт с незапълнено разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакон с разтворител за употреба с Хиарех

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за Хиарех

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

3 ml

**6. ДРУГО**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**Б. ЛИСТОВКА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба



## Листовка: информация за потребителя

### Хіарех 0,9 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор колагеназа от *Clostridium histolyticum* (collagenase *Clostridium histolyticum*)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Хіарех и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Хіарех
3. Как се използва Хіарех
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Хіарех
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Хіарех и за какво се използва

Хіарех се използва за лечение на две различни заболявания: **контрактура на Дюпоитрен при възрастни пациенти с опипващо се уплътнение и болест на Пейрони при възрастни мъже.**

#### Контрактура на Дюпоитрен

Това е заболяване, което причинява свиване на пръста(ите) Ви навътре. Това свиване се нарича контрактура и е предизвикано от необичайно образуване на уплътнение, съдържащо колаген, под кожата. При много хора контрактурата причинява съществени трудности при изпълнение на ежедневни задачи като шофиране, ръкуване, спортуване, отваряне на буркани, писане на машина или държане на предмети.

#### Болест на Пейрони

Това е заболяване, при което възрастни мъже имат „плака“, която може да се усети, и изкривяване на пениса. Заболяването може да причини промяна във формата на еректиралния пенис поради необичайното натрупване на ръбцова тъкан, известна като плака, между еластичните фибри на пениса. Плаката може да попречи на способността за получаване на права ерекция, тъй като тя не е еластична, колкото останалата част от пениса. Мъже с болест на Пейрони може да имат ерекция, която е изкривена или огъната.

Активното вещество в Хіарех е колагеназа от *Clostridium histolyticum* и тази колагеназа се произвежда, като се използва микроорганизъм, наречен *Clostridium histolyticum*. Хіарех се инжектира от лекаря Ви в уплътнението на пръста/ръката или пениса и действа, като разрушава колагена в уплътнението или плаката.

При болестта на Дюпоитрен Хіарех разгражда колагена, образуващ уплътнението, като по този начин освобождава контрактурата напълно или частично и позволява засегнатият пръст или пръсти да бъдат по-изправени.

При болестта на Пейрони Хіарех разгражда колагена в плаката, причиняваща изкривяването на еректиралния пенис, което може да спомогне това изкривяване при ерекция да се намали и да Ви даде възможност да се чувствате по-малко притеснени от заболяването си. Постигнатото намаляване на изкривяването ще варира при всеки отделен пациент.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Хіарех

### Не трябва да Ви се прилага Хіарех:

- ако сте алергични към колагеназа от *Clostridium histolyticum* или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- при болест на Пейрони, ако лечението на плаката включва канала (наречен уретра), през който преминава урината.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви бъде приложен Хіарех.

### Алергични реакции

Могат да се появят тежки алергични реакции при пациенти, които получават Хіарех, защото той съдържа протеини, чужди на човешкото тяло.

### Веднага се обадете на Вашия лекар, ако имате някой от тези симптоми на алергична реакция след инжектиране на Хіарех:

- уртикария
- подуване на лицето
- затруднено дишане
- болка в гръдния кош

Възможността за сериозна алергична реакция или развитие на мускулно-скелетен синдром при многократно прилагане на Хіарех не може да се изключи. Симптомите на мускулно-скелетния синдром могат да бъдат: ставна или мускулна болка, скованост на раменете, оток на ръката, фиброза на дланите и удебеляване, или образуване на възли в сухожилията. Ако забележите такива симптоми трябва да уведомите Вашия лекар.

### Преди да Ви бъде приложено това лекарство, уверете се, че Вашият лекар знае:

- ако сте имали алергична реакция при предишна инжекция Хіарех.
- ако имате анамнеза за проблеми с нормалното кръвосъсирване или приемате някакви лекарства за подпомагане на контрола върху нормалното кръвосъсирване (известни като противосъсирващи лекарства).
- ако понастоящем приемате някакви противосъсирващи лекарства, Ви не трябва да получавате Хіарех в рамките на 7 дни след последната доза на Вашето противосъсирващо лекарство. Изключение прави използването на не повече от 150 mg дневна доза ацетилсалицилова киселина (вещество, намиращо се в много лекарства, използвани за предотвратяване на кръвосъсирването), която може да бъде приемана.

### Ако се лекувате за контрактура на Дюпюитрен

Това лекарство трябва да се инжектира само в колагенното уплътнение в ръката от лекаря Ви. Вашият лекар ще се погрижи да избегне инжектиране в сухожилия, нерви или кръвоносни съдове. Неправилно инжектиране в сухожилия, нерви или кръвоносни съдове може да доведе до кървене или нараняване и възможно трайно увреждане на тези структури. Ако уплътнението, което трябва да се лекува, е захванато за кожата, при Вас има по-голям риск от белене или разкъсване на кожата по време на процедурата на разгъване на пръста след инжектирането на Хіарех.

Тежко нараняване, като например умъртвяване на тъкан в определена област от пръста или счупване на пръст, може да доведе до загуба на пръста или части от него. Преди да се извърши манипулация върху пръста, информирайте Вашия лекар, ако имате заболяване, засягащо костите Ви, напр. остеопения или остеопороза. Свържете се веднага с Вашия лекар, ако след лечението имате усилваща се болка или симптоми в пръстите.

Информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте приемали или обмисляте да приемате Хіарех за лечение на заболяване, известно като болест на Пейрони. Това заболяване засяга възрастни мъже, които имат „плака“, която може да се усети, и изкривяване на еректирала си пенис.

### **Ако се лекувате за болест на Пейрони**

Това лекарство трябва да бъде инжектирано само в плаката в пениса от Вашия лекар.

### **Фрактура на пениса (корпорална руптура) или друго сериозно увреждане на пениса**

Приложението на инжекция Хіарех може да причини увреждане на така наречените „пещеристи тела“ в пениса. След лечение с Хіарех едно от тези пещеристи тела може да се спуска по време на ерекция. Това се нарича корпорална руптура или фрактура на пениса. След лечение с Хіарех, също е възможно да се спукат кръвоносни съдове в пениса, причинявайки събиране на кръв под кожата (което се нарича хематом). Симптомите на фрактура на пениса (корпорална руптура) или друго сериозно увреждане на пениса могат да включват:

- пукащ звук или такова усещане в еректирал пенис
- внезапна загуба на способността за поддържане на ерекция
- болка в пениса
- образуване на синини и подуване на пениса
- трудно уриниране или кръв в урината

**Веднага се обадете на Вашия лекар, ако получите някой от изброени по-горе симптоми на фрактура на пениса или друго сериозно увреждане на пениса, което може да наложи хирургична намеса.**

**Избягвайте всякаква сексуална активност поне 4 седмици** след втората инжекция от терапевтичен цикъл с Хіарех и след като всякаква болка и оток са изчезнали и бъдете внимателни, когато подновявате сексуалната си активност.

Информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте приемали или обмисляте да приемате Хіарех за лечение на заболяване, известно като контрактура на Дюпюитрен. При това заболяване се образува уплътнение на тъкани в дланта и това води до свиване на един или повече пръсти към дланта, така че не могат да се разгънат.

### **Деца и юноши**

Няма съответна употреба на Хіарех при деца и юноши на възраст 0-18 години за лечение на контрактура на Дюпюитрен или болест на Пейрони.

### **Други лекарства и Хіарех**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства за подпомагане на контрола върху нормалното кръвосъсирване (известни като противосъсирващи лекарства), антрахинонови производни, някои антибиотици (тетрациклини и антрациклини), използвани за лечение на инфекции. Няма известни взаимодействия при едновременна употреба на лекарства за еректилна дисфункция и лечение с Хіарех.

### **Бременност и кърмене**

#### *Контрактура на Дюпюитрен*

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да Ви бъде приложено това лекарство. Липсва опит относно използването на Хіарех при бременни жени, поради което не се препоръчва използването на Хіарех в периода на бременност и лечението трябва да бъде отложено за времето след бременността.

Липсва опит относно употребата на Хіарех при кърмещи жени, поради което употребата на Хіарех не се препоръчва в периода на кърмене.

### *Болест на Пейрони*

Това заболяване не се среща при жени.

### **Шофиране и работа с машини**

Ако почувствате замаяване, скованост или променена чувствителност и главоболие, веднага след инжектиране на Хіарех, трябва да избягвате потенциално опасни задачи като шофиране или работа с машини, докато тези ефекти не отминат или докато не Ви препоръча Вашият лекар.

Отокът и болката може да затруднят използването на третираната ръка при болест на Дюпюитрен.

### **Хіарех съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как се използва Хіарех**

Само на лекари, които са били подходящо обучени за правилната употреба на Хіарех и които имат опит в лечението на контрактура на Дируитрен или болест на Реуноіе, се позволява да Ви прилагат лечение.

Хіарех ще Ви се прилага под формата на инжекция директно в областта, която причинява огъването на пръста/пениса (интралезийно инжектиране). Вашият лекар ще направи всички инжекции Хіарех.

Препоръчителната доза на предписаното Ви лекарство е 0,58 mg.

### **Контрактура на Дюпюитрен**

Общият обем на инжекцията зависи от ставата, която се лекува. Вашият лекар внимателно ще избере зоната, където колагенното уплътнение е най-достъпно и ще направи инжекцията в уплътнението.

След инжекцията Вашият лекар ще постави на ръката Ви превръзка. Вие трябва да ограничите движението на третирания пръст за един ден; възможно е при някои пациенти пръстът да се изправи от само себе си. Докато Вашият лекар не Ви посъветва, недейте да сгъвате или изпъвате пръстите на инжектираната ръка. Никога не се опитвайте самостоятелно да разкъсате инжектираното уплътнение. Дръжте инжектираната ръка на високо колкото се може повече до деня след процедурата за екстензия на пръста.

Вашият лекар ще Ви помоли да дойдете отново приблизително 24-72 часа след инжекцията, за да се опита да изпъне пръста Ви и да го изправи. След екстензията на пръста, Вашият лекар ще Ви сложи шина, която да носите при спане в продължение на до 4 месеца.

Ако пръстът Ви все още не може да се изправи при контролния преглед при Вашия лекар, може да се нуждаете от допълнително лечение с Хіарех, което може да се приложи приблизително 4 седмици след първото третиране. Инжекциите и процедурите за екстензия на пръста може да бъдат прилагани до 3 пъти на едно уплътнение с приблизително 4-седмични интервали. По време на едно посещение при лекаря могат да се прилагат инжекции най-много в две уплътнения или две засегнати стави на една и съща ръка. Ако болестта е довела до множество контрактури, останалите уплътнения могат да се третират при други посещения при лекаря, с интервал приблизително 4 седмици, както е определил Вашият лекар.

Не забравяйте да попитате Вашия лекар кога след третиране с Хіарех можете да подновите нормална си дейност. Препоръчва се да избягвате изморителни за пръста действия, докато не бъдете допълнително инструктиран от лекаря си. Вашият лекар може да препоръча да правите

серии от упражнения за сгъване и разгъване на пръста няколко пъти на ден в продължение на няколко месеца.

Опитът в клиничните проучвания с Хіарех към момента е ограничен до 3 инжекции на уплътнение и до общо 8 инжекции в дланите.

### **Болест на Пейрони**

Вашият лекар ще инжектира Хіарех в плаката, която причинява изкривяване на пениса Ви.

- Хіарех се прилага като част от терапевтичен цикъл. Във всеки терапевтичен цикъл Вие ще получавате една инжекция Хіарех, последвана от втора инжекция в отделен ден (от 1 до 3 дни по-късно).
- След всяко инжектиране на Хіарех е възможно върху пениса да бъде наложена превръзка с бинт. Лекарят Ви ще каже кога да свалите превръзката.
- Един до три дни след втората инжекция Хіарех в даден терапевтичен цикъл ще трябва да посетите отново Вашия лекар за мануална процедура, която ще помогне за разпъване и изправяне на пениса. Вашият лекар ще Ви каже кога да дойдете отново за това.
- Вашият лекар ще Ви покаже как внимателно да разпъвате и изправяте пениса си по правилния начин. За по-подробна информация, вижте „**Инструкции за това как внимателно да разпъвате пениса си**” и „**Инструкции за това как внимателно да изправяте пениса си**” в края на листовката.
- **Трябва внимателно да разпъвате пениса си, само когато нямате ерекция.** Трябва внимателно да разпъвате пениса си 3 пъти на ден в продължение на 6 седмици след всеки терапевтичен цикъл.
- **Трябва внимателно да изправяте пениса си, само ако имате ерекция, която се получава без каквато и да било сексуална активност (спонтанна ерекция).** Трябва внимателно да изправяте пениса си 1 път на ден за период от 6 седмици след всеки терапевтичен цикъл.
- Вашият лекар ще Ви каже кога ще можете да подновите сексуалната си активност след всеки терапевтичен цикъл.
- Вашият лекар ще Ви каже също кога да дойдете отново, ако има нужда от още терапевтични цикли.

Опитът от клинични проучвания с Хіарех към момента е ограничен до четири терапевтични цикъла, в които могат да се приложат общо 8 инжекции в плаката, която причинява изкривяването.

Веднага съобщете на Вашия лекар, ако имате затруднения с разпъването или изправянето на пениса, или ако имате болка или други притеснения.

### **Ако сте получили повече от необходимата доза Хіарех**

Тъй като това лекарство се прилага от Вашия лекар, малко вероятно е да Ви бъде приложена неточна доза. В малко вероятния случай, когато Вашият лекар приложи по-голяма доза от препоръчителната, при Вас може да се засили тежестта на възможните нежелани реакции, изброени в точка 4 „Възможни нежелани реакции”.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Алергична реакция**

Съобщения за тежка алергична реакция са нечести (1 случай). Моля, незабавно се посъветвайте с лекар, ако получите някакви признаци или симптоми на сериозна алергична реакция, напр. зачервяване или обрив, заемащи голяма площ, оток, стягане в гърлото или затруднено дишане. **Не трябва да Ви се прилага Хиарех**, ако знаете, че сте имали сериозна алергична реакция към колагеназа или някои от другите съставки.

### **Контрактура на Дюпюитрен**

Повечето от нежеланите реакции, които са настъпили при клиничните проучвания, са били леки до умерени по тежест и са били локализирани в третираната ръка.

Следните нежелани реакции са наблюдавани с Хиарех, приложен в до две уплътнения или стави на посещение при лекаря:

#### **Много чести нежелани реакции** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- реакции на мястото на инжектиране като кървене, болка, оток, болезненост и посиняване;
- сърбеж в ръката;
- усещане на болка в ръката, китката или мишницата;
- отекли или увеличени жлези в близост до лакътя или под мишницата;
- оток в ръката или мишницата.

#### **Чести нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- реакции на мястото на инжектиране като болка, топлина, оток, наличие на мехурче, зачервяване на кожата и/или кожен обрив;
- кожна рана на мястото на инжектиране;
- кожна рана, мехур, пълен с кръв;
- болезнени жлези в близост до лакътя или под мишницата;
- ставен оток и болка;
- усещане за парене, частична загуба на чувствителност, усещане за изтръпване или скованост;
- замайване, главоболие, гадене;
- засилено изпотяване.

#### **Нечести нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- разкъсване на сухожилие, увреждане на лигамент;
- намален брой на тромбоцитите;
- оток на клепачите;
- алергична реакция;
- хронична болка;
- дискомфорт, увреждане, парализа на крайника;
- треперене, повишена чувствителност към стимули;
- припадък;
- повръщане, диария, болка в горната част на корема;
- обрив, екзема;
- скованост, щракане на ставите;
- мускулен спазъм, мускулна слабост, мускулно-скелетна скованост или дискомфорт;
- усещане на болка в слабините, рамото, гърдния кош или врата;
- оток;
- висока температура, обща болка, дискомфорт, умора, усещане за горещина, общо неразположение, грипоподобно заболяване;
- непоносимост към студ на лекуваните пръсти
- реакции на мястото на инжектиране, включително белене на кожата, промяна в цвета на кожата, инфекция, болка, кожно уплътнение, скованост, раздразнение или възли, струпей, рана;

- повишени чернодробни ензими;
- възбуда, обърканост, раздразнителност, безпокойство, безсъние;
- задух, хипервентиляция.
- възпаление на лимфните възли (лимфаденит), възпаление на лимфните съдове (лимфангит), водещо до зачервена кожа с надигнати очертания, болезнена и затоплена, обичайно съпроводена с червена ивица, увеличени лимфни възли

#### **Нежелани реакции с неизвестна честота**

- счупване на пръста
- загуба на пръста или части от него

#### **Болест на Пейрони**

##### **Фрактура на пениса (корпорална руптура) или друго сериозно увреждане на пениса**

Фрактура на пениса (корпорална руптура) или друго сериозно увреждане на пениса се получава нечесто.

**Веднага се свържете с Вашия лекар, ако получите някой от симптомите на фрактура на пениса или друго сериозно увреждане на пениса, които са както следва:** туктащ звук или такова усещане в еректирал пенис, внезапна загуба на способността за поддържане на ерекция, болка в пениса, образуване на синини или подуване на пениса, трудно уриниране или кръв в урината, събиране на кръв под кожата на мястото на инжектиране.

Повечето от нежеланите реакции, които са възникнали в клиничните проучвания, са били леки или умерени по тежест и повечето са отшумели в рамките на 2 седмици след инжектиране.

Следните нежелани реакции са наблюдавани при Хиарекс.

##### **Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- образуване на синини или подуване на пениса и болка в пениса
- малко събиране на кръв под кожата на мястото на инжектиране

##### **Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):**

- реакции на мястото на инжектиране като наличие на мехур, оток, сърбеж или твърд надигнат участък под кожата
- болка на мястото на инжектиране и над пениса
- мехур или зачервяване/промяна в цвета на пениса
- генитален сърбеж
- болезнена ерекция, болезнен секс и еректилна дисфункция.

##### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):**

- болка в лимфен възел и подути лимфни възли
- увеличен брой на белите кръвни клетки
- ускорен сърдечен ритъм
- звън в ушите
- подуване на корема
- запек
- усещане за горещина
- обрив на мястото на инжектиране
- висока температура
- слабост
- студени тръпки
- грипоподобно заболяване
- изтичане на течност от мехур върху пениса
- болезненост
- алергична реакция

- гъбична инфекция на кожата
- инфекция
- инфекция на горните дихателни пътища
- сцепване на кожата
- отворена рана
- събиране на кръв извън кръвоносен съд на скротума
- увреждане на става
- пукащ звук или такова усещане, показателно за фрактура на пениса
- повишена кръвна захар
- повишено кръвно налягане
- задържане на вода
- болка в гърба
- болка и дискомфорт в слабините
- уплътняване близо до лигамент в основата на пениса
- болезненост на лигамент в основата на пениса
- главоболие
- замаяност
- неприятен вкус
- необичайно усещане
- усещане за парене
- повишена/понижена чувствителност към стимули за сетивата
- необичайни сънища
- депресия
- избягване на секс
- болезнено/увеличено уриниране
- ръбцова тъкан в пениса
- нарушение, свързано с пениса
- влошаване на болест на Пейрони
- сексуална дисфункция
- зачервяване, подуване и болка в скротума
- дискомфорт и образуване на синини по гениталиите
- болка в таза
- намален размер на пениса
- образуване на кръвен съсирек във вената на пениса
- кашлица
- малък възпален участък
- нощни изпотявания
- разраняване на кожата на пениса
- кожен обрив, водещ до зачервяване
- нарушение/дразнене на кожата
- събиране на кръв извън кръвоносните съдове
- образуване на синини
- заболяване на лимфните съдове
- възпаление на повърхностни вени

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.



## 5. Как да съхранявате Хиарех

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Вашият лекар не трябва да използва това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

След разтваряне се препоръчва незабавно използване на лекарството. Разтвореният Хиарех може да бъде съхраняван на стайна температура (20°C-25°C) за не повече от 1 час или охладен при 2°C-8°C за не повече от 4 часа преди прилагането. Ако е бил охладен, приготвеният разтвор трябва да се остави да достигне стайна температура (20°C-25°C) за около 15 минути преди използването.

Вашият лекар не трябва да използва Хиарех, ако приготвеният разтвор има променен цвят или съдържа видими частици. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен, без булки, парцалеста утайка или частици.

Вашият лекар ще се погрижи за съхранението, използването и изхвърлянето на Хиарех. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Хиарех

- Активното вещество е колагеназа от *Clostridium histolyticum*. Всеки флакон Хиарех съдържа 0,9 mg колагеназа от *Clostridium histolyticum*.
- Другите съставки са: захароза, трометамол и хлороводородна киселина 2,4% т./т. (за корекция на рН).
- Разтворителят съдържа калциев хлорид дихидрат, натриев хлорид и вода за инжекции.

### Как изглежда Хиарех и какво съдържа опаковката

Хиарех е прах и разтворител за инжекционен разтвор. Белият лиофилизиран прах се предлага в 3 ml флакони от прозрачно стъкло тип I, с гумена запушалка, алуминиева обкатка и отчупващо се пластмасово капаче.

Разтворителят, който се използва за разтваряне на праха, е прозрачна безцветна течност. 3 ml разтвор се предлага в 5 ml флакони от прозрачно стъкло тип I, с гумена запушалка, алуминиева обкатка и отчупващо се пластмасово капаче.

Хиарех се предлага в опаковка, съдържаща 1 флакон с Хиарех прах и 1 флакон с разтворител.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба  
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Швеция

Производител  
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Швеция

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

## Инструкции за употреба и работа

### Контрактура на Дюпюитрен

#### 1. Приготвяне – Процедура за реконституиране

Еднодозовият флакон Хіарех и еднодозовият флакон с разтворител за инжекционен разтвор трябва да бъдат в хладилник.

1. Преди употреба извадете флакона, съдържащ лиофилизиран прах Хіарех и флакона, съдържащ разредителя за реконституиране, от хладилника и оставете двата флакона на стайна температура за най-малко 15 минути, но не повече от 60 минути. Огледайте визуално флакона, съдържащ Хіарех. Компактната маса лиофилизиран прах трябва да бъде цяла и бяла на цвят.
2. Проверете ставата, която трябва да бъде третирана (метакарпофалангеална [MP] или проксимална интерфалангеална [PIP]), тъй като обемът на разтворителя, необходим за реконституиране, се определя от типа на ставата (PIP става изисква по-малък обем за инжектиране).
3. След отстраняване на отчупващото се капаче от всеки флакон, използвайте асептична техника, забършете гумената запушалка и околната повърхност на флакона, съдържащ Хіарех, и на флакона, съдържащ разредителя за реконституиране, със стерилен спирт (не трябва да се използват други антисептични средства).
4. Използвайте само предоставения разредител за реконституиране. Разредителят съдържа калций, който е необходим за действието на Хіарех.
5. Като използвате спринцовка от 1 ml, градуирана през 0,01 ml, с игла 27G, дължина 12-13 mm (не се предоставя), изтеглете точния обем от **предоставения разредител**:
  - **0,39 ml разтворител за уплътнения, засягащи MP става при контрактура на Дюпюитрен**
  - **0,31 ml разтворител за уплътнения, засягащи PIP става при контрактура на Дюпюитрен**
6. Инжектирайте бавно разредителя по стените на флакона, съдържащ лиофилизиран прах Хіарех. Не обръщайте флакона и не разклащайте разтвора. Бавно завъртете разтвора, за да е сигурно, че цялото количество лиофилизиран прах е попаднало в разтвора.
7. Пригответният разтвор Хіарех може да се съхранява на стайна температура (20° до 25°C) до един час или да се остави в хладилник при 2° до 8°C до 4 часа преди приложение. Ако пригответният разтвор Хіарех се постави в хладилник, оставете разтвора да достигне отново стайна температура за около 15 минути преди употреба.
8. Изхвърлете спринцовката и иглата, използвани за реконституиране, и флакона на разредителя.
9. Когато прилагате две инжекции в една и съща ръка по време на едно посещение, използвайте нова спринцовка и отделен флакон с пригответен разтвор (съдържащ 0,58 mg Хіарех) за втората инжекция. Повторете стъпки 1 до 8.

## 2. Установяване на областта за третиране

1. Преди всеки терапевтичен цикъл установете областта за третиране, както следва: Проверете ставата, която трябва да бъде третирана (MP или PIP), тъй като обемът на разтворителя, необходим за реконституиране, се определя от типа на ставата (PIP става изисква по-малък обем за инжектиране).

## 3. Процедура за инжектиране

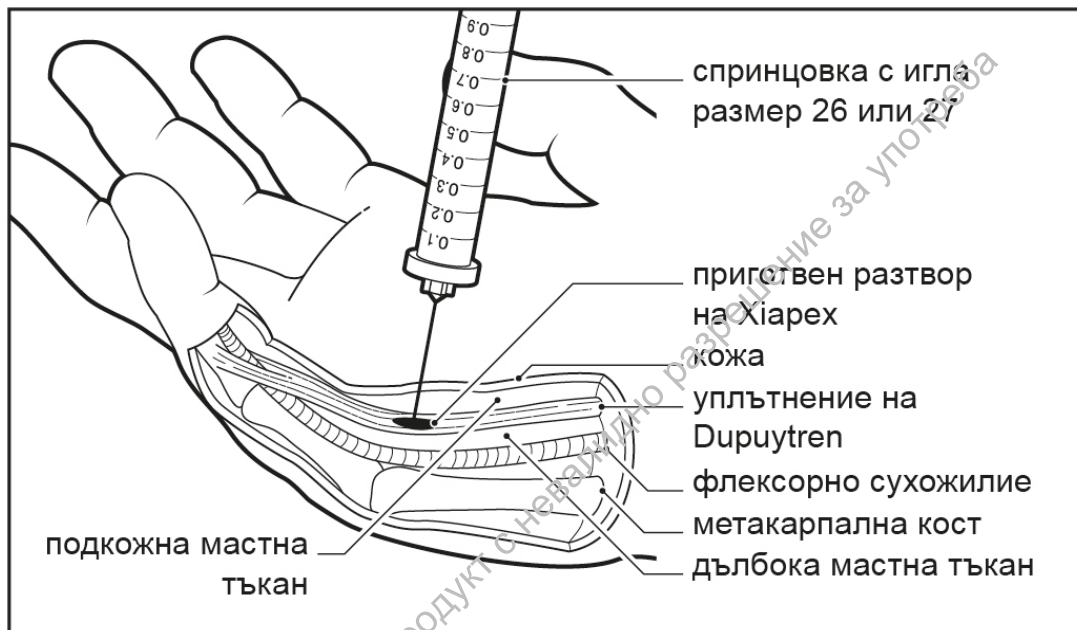
Не се препоръчва прилагане на локално обезболяващ лекарствен продукт преди инжектиране на Хіарех, тъй като това може да попречи на точното поставяне на инжекцията.

1. Пригответният разтвор Хіарех трябва да бъде бистър. Визуално проверете разтвора за частици и промяна на цвета преди приложение. Ако разтворът съдържа частици, ако е мътен, или ако цветът му е променен, не инжектирайте пригответния разтвор.
2. Проверете отново уплътнението, което трябва да се инжектира. Избраното за инжектиране място трябва да бъде зоната, където контрахиращото уплътнение е максимално отделено от подлежащите флексорни сухожилия и където кожата не е плътно прилепнала към уплътнението.
3. Когато прилагате две инжекции в една и съща ръка по време на едно посещение, започнете със засегнатия пръст в най-близкия улнарен край на ръката и продължете напред към радиалния край (напр. от кутрето към показалеца). В рамките на всеки пръст започнете със засегнатата става в най-проксималния край на пръста и продължете напред към дисталния край (например MP към PIP). За всяка инжекция следвайте стъпки 4-10.
4. Нанесете антисептик на мястото на инжектиране и оставете кожата да изсъхне.
5. Като използвате нова стерилна спринцовка, градуирана през 0,01 ml, с трайно фиксирана игла 26G или 27G, 12 или 13 mm (не се предоставя), изтеглете съответния **обем от пригответния разтвор** за доза от 0,58 mg Хіарех на инжекция, който да достави:
  - **0,25 ml от разтворения Хіарех за уплътнения, засягащи MP става или**
  - **0,20 ml от разтворения Хіарех за уплътнения, засягащи PIP става.**
6. Бъдете много внимателни с уплътненията, когато те доближават зоната на PIP флексионна сгъвка. Ако инжектирате в уплътнение, засягащо PIP ставата на петия (малкия) пръст, трябва да се внимава да се инжектира колкото е възможно по-близо до палмарната сгъвка на пръстите, като иглата не се вкарва по-дълбоко от 2 mm до 3 mm. За PIP стави не инжектирайте повече от 4 mm дистално от палмарната сгъвка на пръстите.
7. С Вашата недоминираща ръка хванете здраво ръката на пациента, която ще бъде третирана, като едновременно прилагате натиск върху уплътнението. С доминиращата си ръка въведете иглата в уплътнението, като внимавате да задържите иглата вътре в уплътнението. Не позволявайте върха на иглата да премине напълно през уплътнението, за да допринесете за свеждане до минимум на възможността за инжектиране на Хіарех в други тъкани освен уплътнението. След въвеждане на иглата, ако има някакво съмнение, че иглата е във флексорното сухожилие, приложете известно пасивно движение в дисталната интерфалангеална (DIP) става. Ако подозирате навлизане на иглата в сухожилието или пациентът установи парестезия, изтеглете иглата и я поставете отново в уплътнението. Ако иглата е на правилното място, ще се усети известно съпротивление по време на инжекционната процедура. Вижте Фигура 1 по-долу за илюстрация на инжекционната техника.
8. След като се уверите, че иглата е поставена правилно в уплътнението, инжектирайте около една трета от дозата.

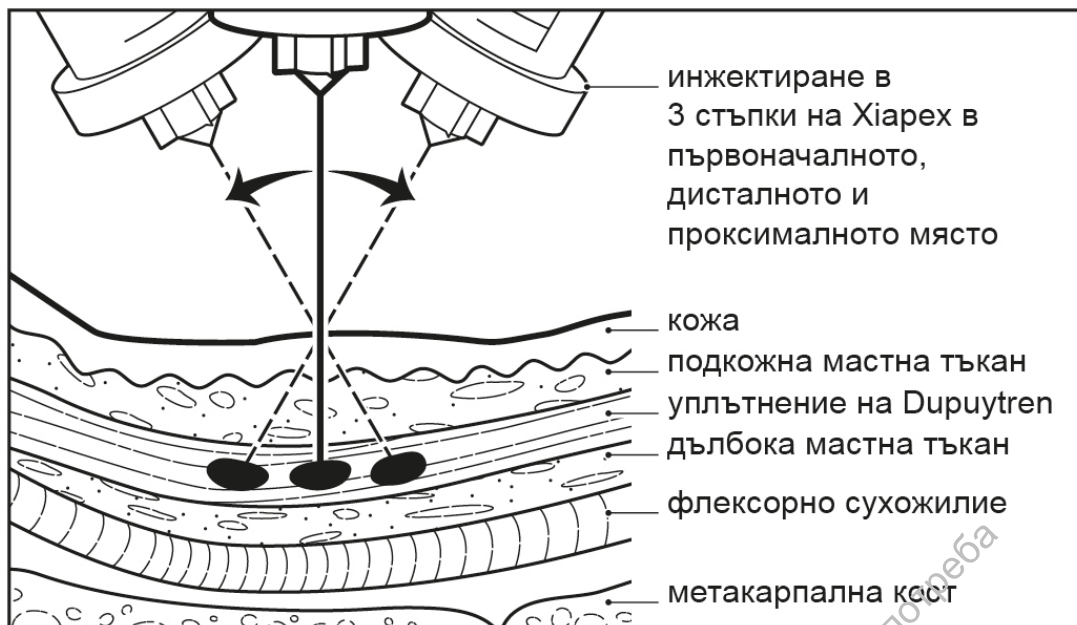
9. След това, като държите през цялото време иглата под кожата, изтеглете върха на иглата от уплътнението и го въведете отново малко по-дистално (приблизително 2-3 mm) от първоначалното място на инжектиране в уплътнението и инжектирайте още една трета от дозата.
10. Като отново държите през цялото време иглата под кожата, изтеглете върха на иглата от уплътнението и го въведете отново за трети път проксимално от първоначалното място на инжектиране (приблизително 2-3 mm) и инжектирайте в уплътнението последната част от дозата (виж Фигура 2).

Фигури 1 и 2 по-долу имат само илюстративна цел и може да не дават представа за точното място на анатомичните структури при отделния пациент.

### Фигура 1: Илюстрация на инжекционната техника



**Фигура 2: Инжектиране в 3 стъпки на Хіарех в уплътнението.**



11. Превържете третираната ръка на пациента с голяма мека марлена превръзка.
12. След инжектирането изхвърлете неизполваната част от приготвения разтвор и разтворителя. Не съхранявайте, не събирайте и не използвайте флакони, съдържащи неизползван приготвен разтвор или разтворител.
13. Пациентите трябва да бъдат инструктирани.
  - Докато не се извърши процедурата за екстензия на пръста, да не сгъват или изпъват пръстите на инжектираната ръка, за да се намали екстравазацията на Хіарех извън уплътнението.
  - Да не се опитват самостоятелно да разкъсат инжектираното уплътнение.
  - До деня след процедурата за екстензия на пръста да държат инжектираната ръка нависоко колкото се може повече.
  - Незабавно да се свържат със своя лекар, ако има данни за инфекция (напр. висока температура, студени тръпки, увеличаващо се зачервяване или оток) или затруднение при сгъването на пръста след отзвучаване на отока (симптоми на разкъсване на сухожилие).
  - Да посетят лекаря си приблизително 24-72 часа след всяко инжектиране за преглед на инжектираната ръка и възможна процедура за екстензия на пръста, за да се разкъса уплътнението

#### **4. Процедура за екстензия на пръста**

1. При контролния преглед приблизително 24-72 часа след инжектирането, определете дали контрактурата се е разнесла. Ако уплътнената контрактура съществува, трябва да се извърши процедура за пасивна екстензия на пръста в опит да се разкъса уплътнението.
2. Ако са третирани уплътнения на две засегнати стави в един и същи пръст, извършете процедурата за екстензия на пръста върху уплътнението, засягащо МР ставата, преди да извършите процедурата върху уплътнението, засягащо РІР ставата.
3. Ако е необходимо, може да се използва локална анестезия по време на процедурата за екстензия на пръста.

4. Докато китката на пациента е във флексия, приложете умерена сила на опън върху инжектираното уплътнение, като изпъвате пръста за около 10 до 20 секунди. За уплътнения, засягащи RIP става, изпълнете процедурата за екстензия на пръста, когато MP ставата е във флексия.
5. Ако първата процедура за екстензия на пръста не доведе до разкъсване на уплътнението, на 5- до 10-минутни интервали могат да бъдат направени втори и трети опит. Не се препоръчват повече от 3 опита на засегнатата става за разкъсване на уплътнението.
6. Ако уплътнението не се е разкъсало след 3 опита за екстензия на уплътнение, може да бъде насрочен контролен преглед приблизително 4 седмици след инжектирането. Ако при това следващо посещение контрахираното уплътнение съществува, може да бъдат направени допълнителна инжекция и процедура за екстензия на пръста.
7. След процедурата(ите) за екстензия на пръста и поставяне на шина на пациента (с максимална екстензия на третираната става), пациентите трябва да бъдат инструктирани:
  - да не извършват изморителни дейности с инжектираната ръка, докато не им бъде препоръчано да правят това;
  - да използват шината по време на сън в продължение на 4 месеца;
  - да изпълняват няколко пъти дневно серии от упражнения за стъгане и разгъване на пръста, в продължение на няколко месеца.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

---

Посочената по-долу информация е предназначена само за пациенти с болест на Пейрони:

### Инструкции за това как внимателно да разпъвате пениса си

**Внимателно разпъвайте пениса си 3 пъти на ден. Разпъвайте го, само ако той не е твърд (в ерекция).**

- Хванете върха на пениса с пръстите на едната ръка. С пръстите на другата ръка хванете основата на пениса (вижте фигура 3).
- Внимателно издърпайте пениса навън от тялото до пълната му дължина и го задръжте разпънат за 30 секунди.
- Отпуснете върха на пениса и го оставете да се върне до нормалната си дължина.

Фигура 3: Илюстрация на това как да разпъвате пениса си



### Инструкции за това как внимателно да изправяте пениса си

**Внимателно изправяйте пениса си веднъж дневно. Изправяйте го, само ако имате ерекция, която се получава без каквато и да било сексуална активност (спонтанна ерекция). Огъването на пениса Ви не трябва да причинява никаква болка или дискомфорт.**

- Хванете пениса с едната ръка. С другата ръка го огънете внимателно в противоположна на изкривяването посока (вижте фигура 4). Дръжте пениса в това по-изправено положение за 30 секунди, а след това го пуснете.

Фигура 4: Илюстрация на това как да изправяте пениса си





-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

## Инструкции за употреба и работа

### Болест на Пейрони

#### 1. Приготвяне – Процедура за реконституиране

Еднодозовият флакон Хиарех и еднодозовият флакон с разтворител за инжекционен разтвор трябва да бъдат в хладилник.

- а) Преди употреба извадете флакона, съдържащ лиофилизирания прах Хиарех и флакона, съдържащ разредителя за реконституиране, от хладилника и оставете двата флакона при стайна температура за най-малко 15 минути, но не повече от 60 минути. Проверете визуално флакона, съдържащ Хиарех. Компактната маса лиофилизиран прах трябва да бъде цяло и бяло на цвят.
- б) След отстраняване на отчупващото се капаче от всеки флакон, използвайки асептична техника, почистете гумената запушалка и околната повърхност на флакона, съдържащ Хиарех, и на флакона, съдържащ разредителя за реконституиране, със стерилен спирт (не трябва да се използват други антисептични средства).
- в) Използвайте само предоставения разредител за реконституиране. Разредителят съдържа калций, който е необходим за действието на Хиарех.
- г) Като използвате спринцовка от 1 ml, градуирана през 0,01 ml, с игла 27, G дължина 12-13 mm (не се предоставя), изтеглете точния обем от **предоставения разредител:**
  - **0,39 ml разтворител за плаката на пениса при болест на Пейрони**
- д) Инжектирайте бавно разредителя по стените на флакона, съдържащ лиофилизирания прах Хиарех. Не обръщайте флакона и не разклащайте разтвора. Бавно завъртете разтвора, за да е сигурно, че цялото количество лиофилизиран прах е попаднало в разтвора.
- е) Приготвеният разтвор Хиарех може да се съхранява на стайна температура (20° до 25°C) до един час или да се остави в хладилник при 2° до 8°C до 4 часа преди приложение. Ако приготвеният разтвор Хиарех се постави в хладилник, оставете разтвора да достигне отново стайна температура за около 15 минути преди употреба.
- ж) Изхвърлете спринцовката и иглата, използвани за реконституиране, и флакона на разредителя.

#### 2. Определяне на областта за третиране

- а) Преди всеки терапевтичен цикъл определете областта за третиране, както следва:
  - Предизвикайте ерекция на пениса
  - Установете положението на плаката в точката на максимално вдлъбване (или фокалната точка) в извивката на пениса
  - Обозначете точката с хирургичен маркер. Това показва таргетната област в плаката за поставяне на Хиарех

### 3. Процедура за инжектиране

- а) Приготвеният разтвор Хиарех трябва да бъде бистър. Визуално проверете разтвора за частици и промяна на цвета преди приложение. Ако разтворът съдържа частици, ако е мътен, или ако цветът му е променен, не инжектирайте приготвения разтвор.
- б) Нанесете антисептик на мястото за инжектиране и оставете кожата да изсъхне.
- в) Приложете подходящ локален анестетик, при желание.
- г) Като използвате нова стерилна спринцовка, градуирана през 0,01 ml, с трайно фиксирана игла G27, 12 или 13 mm (не се предоставя), изтеглете обем от 0,25 ml от **приготвения разтвор (съдържащ 0,58 mg Хиарех)**.
- д) Пенисът трябва да бъде в отпуснато състояние, преди да се инжектира Хиарех. Поставете върха на иглата странично на таргетната плака, като я подравните с точката на максимално вдлъбване. Ориентирайте иглата така, че да проникне в плаката странично, а НЕ надолу или перпендикулярно спрямо corpora cavernosum.
- е) Вкарайте и придвижете иглата напречно през широчината на плаката, към противоположната страна на плаката, без да преминавате изцяло през нея. Правилното разположение на иглата се тества и потвърждава чрез внимателно наблюдаване на съпротивлението при минимален натиск върху буталото на спринцовката.
- ж) С поставен в плаката връх на иглата започнете инжектиране, като поддържате постоянен натиск, за да инжектирате бавно лекарството в плаката. Изтеглете бавно иглата, така че да депозирате пълната доза по хода на иглата в плаката. За плаки, които са широки само няколко милиметра, разстоянието за изтегляне на иглата на спринцовката може да бъде много минимално. Целта е винаги да се депозира пълната доза изцяло в рамките на плаката.
- з) След пълното изваждане на иглата приложете внимателен натиск на мястото на инжектиране. Поставете превръзка, ако се налага.
- и) Изхвърлете неизползваната част от приготвения разтвор и разредител след всяко инжектиране. Не съхранявайте, не обединявайте и не използвайте никакви флакони, съдържащи неизползван приготвен разтвор или разредител.
- й) Втората инжекция от всеки терапевтичен цикъл трябва да се направи приблизително на 2 до 3 mm встрани от мястото на първата инжекция.

### 4. Процедура по оформяне на пениса

Оформянето на пениса спомага за намаляването на деформацията на извивката на пениса и за изправяне на оста на пениса. При посещенията за проследяване от 1 до 3 дни след втората инжекция от всеки терапевтичен цикъл, извършвайте процедура по оформяне на пениса (както е описано по-долу) в отпуснато състояние на пениса за разпъване и удължаване на плаката, която Хиарех е разрушил:

- Приложете подходящ локален анестетик, при желание.
- Като носите ръкавици, хванете плаката или втвърдената част на пениса в отпуснато състояние около 1 cm проксимално и дистално спрямо мястото на инжектиране. Избягвайте директен натиск върху мястото на инжектиране.
- Като използвате таргетната плака като опорна точка, използвайте двете си ръце, за да приложите силен, постоянен натиск с цел удължаване и разтегляне на плаката. Целта е да се създаде постепенно огъване, обратно на изкривяването на пениса на пациента, с разтегляне до точката на умерено съпротивление. Поддържайте натиска 30 секунди и след това освободете.

- След период на покой от 30 секунди, повторете техниката по оформяне на пениса с общо 3 опита за оформяне, всеки по 30 секунди.

След това на пациента трябва да се дадат инструкции за самостоятелно извършване на действия по оформяне на пениса у дома, всеки ден за период от 6 седмици след посещението при лекаря за оформяне на пениса от всеки терапевтичен цикъл, в съответствие с подробните указания, дадени в листовката.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА  
НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

## Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за колагеназа от *Clostridium histolyticum*, научните заключения на CHMP са, както следва:

При прегледа на данните, представени в ПАДБ за Хиарех, обхващащ периода от 28 февруари 2018 г. до 27 февруари 2019 г., са установени постмаркетингови съобщения за случаи и случаи в литературата за некроза на пръста и/или ампутация, и за фрактури на пръста при пациенти с контрактура на Dupuytren, лекувани с колагеназа от *Clostridium histolyticum*. Предвид възможния механизъм на действие на колагеназа от *Clostridium histolyticum* и последващата манипулация при пациенти с контрактура на Dupuytren, PRAC счита, че продуктовата информация на Хиарех трябва да бъде актуализирана, за да включва предупреждение относно некроза на пръста, понякога водеща до ампутация, както и че трябва да се включи предупреждение относно фрактура на пръста в точка 4.4 на КХП. Намаленото периферно кръвообращение може да е един допринасящ фактор за некроза на пръста. При пациенти с повишен риск от фрактура, например пациенти с остеопения/остеопороза, е необходимо специално внимание по време на манипулацията. Точка 4.8 на КХП е актуализирана, така че да включва нежеланите реакции „некроза на пръста“ и „фрактура на пръста“ в категория по честота „с неизвестна честота“. Листовката е актуализирана съответно.

Освен това, въз основа на прегледа на постмаркетинговите съобщения за случаи на фрактура на пениса при пациенти с болестта на Peyronie, PRAC счита, че продуктовата информация на Хиарех трябва да бъде актуализирана, така че да включва нов текст в точка 4.4 на КХП и точка 2 на листовката с информация пациентът да увеличи минималния период от време между инжекцията и подновяването на сексуалната активност до поне 4 седмици и да бъде внимателен, когато подновява сексуалната си активност.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

## Основания за промяната на условията на разрешението за употреба

Въз основа на научните заключения за колагеназа от *Clostridium histolyticum* CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) колагеназа от *Clostridium histolyticum*, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението за употреба.