

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xiapex 0,9 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 0,9 mg kollagenas från *clostridium histolyticum**

*En sammansättning av två kollagenasenzym som samuttryckts och skördats efter anaerob fermentering av en fenotypiskt utvald stam av bakterien *Clostridium histolyticum*.

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium injicerat per led vid behandling av Dupuytrens kontraktur:

Metakarpofalangealleader (MCP-leder): 0,9 mg.

Proximala interfalangealleader (PIP-leder): 0,7 mg.

Natrium injicerat per plack vid behandling av Peyronies sjukdom: 0,9 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är ett vitt frystorkat pulver.

Lösningen är en klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xiapex är avsett för:

- Behandling av Dupuytrens kontraktur hos vuxna patienter med palpabel sträng.
- Behandling av vuxna män med Peyronies sjukdom med ett palpabelt plack och kurvaturdeformitet på minst 30 grader vid behandlingsstart (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dupuytrens kontraktur

Xiapex ska administreras av läkare som har fått lämplig träning i korrekt administrering av läkemedlet och med erfarenhet av diagnos och behandling av Dupuytrens kontraktur (sjukdom).

Dosering

Rekommenderad dos av Xiapex är 0,58 mg per injektion i en palpabel Dupuytrensträng. Den volym spädningsvätska som krävs och den volym av rekonstituerad Xiapex som ska administreras i en Dupuytrensträng varierar beroende på vilken typ av led som behandlas (för anvisningar om beredning, se avsnitt 6.6, tabell 13).

- För strängar som påverkar MCP-leder ska varje dos administreras i en injektionsvolym om 0,25 ml.
- För strängar som påverkar PIP-leder ska varje dos administreras i en injektionsvolym om 0,20 ml.

Injektioner i upp till två strängar eller två påverkade leder i samma hand kan administreras enligt injektionsproceduren under ett behandlingsbesök. Två palpabla strängar som påverkar två leder kan injiceras eller en palpabel sträng som påverkar två leder i samma finger kan injiceras på två ställen under ett behandlingsbesök. Varje injektion innehåller en 0,58 mg dos. Om sjukdomen har orsakat flera kontrakturer kan ytterligare strängar behandlas vid andra behandlingsbesök med omkring 4 veckors mellanrum.

Omkring 24-72 timmar efter injektionen kan man vid behov försöka extendera fingret för att rupturera strängen. Om man inte uppnår ett tillfredsställande resultat kan injektionen och fingerextensionsproceduren upprepas efter omkring 4 veckor. Injektion och fingerextensionsproceduren kan upprepas upp till 3 gånger per sträng med omkring 4 veckors mellanrum.

Erfarenheter från kliniska studier med Xiapex är för närvarande begränsad till upp till 3 injektioner per sträng och upp till 8 injektioner totalt.

Peyronies sjukdom

Xiapex ska administreras av en läkare med lämplig träning i korrekt administrering av läkemedlet och med erfarenhet av diagnos och behandling av urologiska sjukdomar hos män. Patienter med en peniskurvatur >90° inkluderades inte i de kliniska studierna. Behandling av denna grupp kan därför inte rekommenderas.

Dosering

Rekommenderad dos av Xiapex är 0,58 mg per injektion administrerad i ett Peyroniesplack. Volymen rekonstituerad Xiapex som ska administreras i placket är 0,25 ml (för anvisningar om beredning se avsnitt 6.6, tabell 13). Om fler än ett plack föreligger, ska endast det plack som orsakar kurvaturdeformiteten injiceras.

En behandlingskur består av maximalt 4 behandlingscykler. Varje behandlingscykel består av två injektioner av Xiapex och en penismodelleringsprocedur. Den andra injektionen av Xiapex administreras 1 till 3 dagar efter den första injektionen. En penismodelleringsprocedur utförs 1 till 3 dagar efter den andra injektionen i varje behandlingscykel. Intervallet mellan behandlingscyklerna är cirka sex veckor.

Särskilda populationer

Äldre personer

På grund av avsaknad av mätbar systemisk exponering av Xiapex hos patienter med Dupuytrens kontraktur och minimal och kortvarig systemisk exponering av Xiapex hos patienter med Peyronies sjukdom är dosjustering inte nödvändig. Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt har observerats mellan äldre och yngre patienter.

Nedsatt leverfunktion

På grund av avsaknad av mätbar systemisk exponering av Xiapex hos patienter med Dupuytrens kontraktur och minimal och kortvarig systemisk exponering av Xiapex hos patienter med Peyronies sjukdom är dosjustering inte nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

På grund av avsaknad av mätbar systemisk exponering av Xiapex hos patienter med Dupuytrens kontraktur och minimal och kortvarig systemisk exponering av Xiapex hos patienter med Peyronies sjukdom är dosjustering inte nödvändig.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Xiapex i den pediatrika populationen i åldern 0–18 år för behandling av Dupuytrens kontraktur.

Peyronies sjukdom förekommer uteslutande hos vuxna manliga patienter och det finns därför ingen relevant användning av Xiapex i den pediatriiska populationen i åldern 0-18 år för behandling av Peyronies sjukdom.

Administreringssätt

Intralesionell användning.

Xiapex måste rekonstitueras med medföljande spädningsvätska och med den lämpliga volymen före intralesionell injektion (se avsnitt 6.6).

En engångsspruta med 0,01 ml gradering och en fast kanyl i storleken 12 eller 13 mm (27 G) (medföljer ej) ska användas för att dra upp volymen rekonstituerad lösning. Det kommer att finnas en liten mängd rekonstituerad lösning kvar i injektionsflaskan.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Dupuytren's kontraktur

Injiceringsprocedur

Administrering av ett lokalanestetikum före injektion av Xiapex i en Dupuytrensträng rekommenderas inte eftersom det kan göra det svårt att placera injektionen rätt.

Den led som ska behandlas (metakarpofalangealled [MCP] eller proximal interfalangealled [PIP]) ska bekräftas och volymen spädningsvätska som krävs för rekonstitueringen är beroende av ledtyp (PIP-leder kräver mindre injektionsvolym). Injiceringsproceduren beskrivs i bipacksedeln och i utbildningsmaterialet för läkare och måste följas.

Patienter ska instrueras:

- Att återkomma till läkaren cirka 24-72 timmar efter injektionen för undersökning av den injicerade strängen och vid behov genomgå en fingerextensionsprocedur för att strängen ska rupturera.
- Att inte böja eller sträcka fingrarna för att minska extravasering av Xiapex ut från strängen tills fingerextensionsproceduren är slutförd.
- Att inte vid något tillfälle försöka rupturera den injicerade strängen själv.
- Att hålla den injicerade handen i högläge så mycket som möjligt tills dagen efter fingerextensionsproceduren.

Fingerextensionsprocedur

Vid uppföljningsbesöket cirka 24-72 timmar efter injektionen ska man fastställa om kontrakturen finns kvar. Om en strängkontraktur kvarstår ska en passiv fingerextensionsprocedur utföras för att försöka rupturera strängen. Lokalanestetikum kan vid behov användas under fingerextensionsproceduren. Med patientens handled i böjt läge appliceras ett medelstarkt sträckningstryck på den injicerade strängen i cirka 10 till 20 sekunder. För strängar som påverkar PIP-leden ska fingerextensionsproceduren utföras med MCP-leden i böjt läge. Om den första fingerextensionsproceduren inte resulterar i att strängen rupturerar, kan ett andra och ett tredje försök göras med 5 till 10 minuters mellanrum. Man bör inte utföra fler än 3 försök per påverkad led att rupturera en sträng.

Om strängen inte har rupturerat efter 3 extensionsförsök kan man planera in ett uppföljningsbesök cirka 4 veckor efter injektionen. Om den kontrakterade strängen kvarstår vid uppföljningsbesöket kan ytterligare en injektion och fingerextensionsprocedur utföras.

Efter fingerextensionsprocedur(er) och efter att patienten har försetts med en skena (med den behandlade leden i maximal sträckning) ska patienten instrueras att:

- inte utföra ansträngande sysslor med den injicerade handen tills han/hon får klartecken att göra detta
- bära skenan på natten i upp till 4 månader

- utföra en sekvens av fingerböjningar och töjningsövningar flertalet gånger per dag under flera månader.

Peyronies sjukdom

Injiceringsprocedur

Om så önskas kan regional anestesi (penisblockad) eller lokalanestesi administreras före injektionen av Xiapex. I de pivotala kliniska studierna fick cirka 30 % av patienterna penisblockad före injektionen.

Målområdet för behandlingen lokaliseras i Peyroniesplacket vid den punkt där krökningen är som störst (eller fokalpunkt) när penis är erigerad och markeras med en kirurgisk märkpenna. Xiapex ska injiceras i målplacket när penis är slapp. Injiceringsproceduren beskrivs i bipacksedeln och i utbildningsmaterialet för läkare och måste följas.

Penismodelleringsprocedur

Penismodellering bidrar till att minska kurvaturdeformiteten och rätta ut penisskaftet. Vid uppföljningsbesöket 1 till 3 dagar efter den andra injektionen i varje behandlingscykel ska den utbildade läkaren utföra en modelleringsprocedur på penis i slapp tillstånd för att sträcka och förlänga det behandlade placket som Xiapex har rupturerat. Lokalanestesi kan ges före modelleringen om så önskas. Med handskar på fattar läkaren tag om placket eller den förhårdnade delen av den slappa penis med båda händerna cirka 1 cm proximalt och distalt om injektionsstället. Direkt tryck på injektionsstället ska undvikas. Placket sträcks och förlängs genom att ett stadigt tryck utövas med målplacket som hävstångsstöd. Målet är att gradvis skapa en krökning i motsatt riktning mot patientens peniskurvatur genom att sträcka placket till dess att måttligt motstånd möts. Trycket på penis ska hållas kvar i 30 sekunder och därefter släppas för en vilopaus på 30 sekunder innan penismodellerings-tekniken upprepas till dess att totalt 3 modelleringsförsök har utförts under 30 sekunder per försök.

Utöver den penismodelleringsprocedur som utförs på mottagningen ska patienten få anvisningar om rätt teknik för att själv utföra penismodellering i hemmet varje dag under 6-veckorsperioden efter läkarbesöket för penismodellering i varje behandlingscykel, i enlighet med de detaljerade anvisningar som lämnas i bipacksedeln.

Om kurvaturdeformiteten är mindre än 15 grader efter den första, andra eller tredje behandlingscykeln, eller om läkaren avgör att fortsatt behandling inte är kliniskt indicerad, ska efterföljande behandlingscykler inte administreras.

Säkerheten för mer än en behandlingskur med Xiapex för Peyronies sjukdom är inte känd.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Behandling av Peyroniesplack som påverkar penila uretra eftersom detta kan medföra risk för denna struktur.

4.4 Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner

Efter injektion med Xiapex kan en svår allergisk reaktion uppträda och innan patienterna lämnar mottagningen ska de observeras i 30 minuter för kontroll av tecken eller symtom på en allvarlig allergisk reaktion, t.ex. utbredd rodnad eller hudutslag, svullnad, trångghetskänsla i svalget eller andningssvårigheter. Patienterna ska instrueras att omedelbart kontakta läkare om de upplever några av dessa tecken eller symtom. Akutläkemedel för behandling av eventuella allergiska reaktioner ska finnas tillgängliga.

En anafylaktisk reaktion rapporterades i en klinisk studie efter godkännandet för försäljning hos en patient som tidigare exponerats för Xiapex för behandling av Dupuytrens kontraktur, vilket visar att allvarliga reaktioner inklusive anafylaxi kan uppträda efter injektioner av Xiapex. Några patienter med Dupuytrens kontraktur utvecklade IgE-antikroppar mot läkemedlet i större omfattning och med högre titrar vid efterföljande injektioner med Xiapex.

I den dubbelblinda delen av de tre placebokontrollerade kliniska fas 3-studierna på Dupuytrens kontraktur fick 17 % av de Xiapex-behandlade patienterna lindriga reaktioner (närmare bestämt pruritus) efter upp till 3 injektioner. Incidensen av Xiapex-associerad pruritus ökade efter fler Xiapex-injektioner hos patienter med Dupuytrens kontraktur.

I den dubbelblinda delen av de två placebokontrollerade kliniska fas 3-studierna på Peyronies sjukdom hade en större andel Xiapex-behandlade patienter (4 %) lokaliserad pruritus efter upp till 4 behandlingscykler (med upp till 8 Xiapex-injektioner) jämfört med placebobehandlade patienter (1 %). Incidensen av Xiapex-associerad pruritus var likartad efter varje injektion oavsett hur många injektioner som administrerats.

Senruptur eller annan allvarlig skada i det injicerade fingret/den injicerade handen vid behandling av Dupuytrens kontraktur

Xiapex får bara injiceras i Dupuytrens sträng. Eftersom Xiapex lyserar kollagen måste man iakttå försiktighet för att undvika injicering i senor, nerver, blodkärl eller andra kollageninnehållande strukturer i handen. Injektion av Xiapex i kollageninnehållande strukturer kan orsaka skada på dessa strukturer inklusive permanent skada som senruptur eller ligamentskada. Försiktighet ska iakttas vid injicering av Xiapex i strängar som kontraherar PIP-leder eftersom kliniska studier visar på en risk för senruptur och ligamentskada i samband med behandling av PIP-kontrakturer med Xiapex. Detta är särskilt viktigt när det gäller strängar vid lillfingrets PIP-led. Vid injicering av en sträng som påverkar PIP-leden i lillfingret får kanylen inte föras in djupare än 2–3 mm och inte mer än 4 mm distalt om palmara fingervecket. Patienten bör instrueras att följa behandlingsanvisningarna (se avsnitt 4.2) och att omedelbart kontakta läkaren om det är svårigheter att böja fingret efter att svullnaden har gått ner (symtom på senruptur).

De flesta patienter med sen-/ligamentruptur eller –skada har med gott resultat genomgått kirurgisk reparation. Tidig diagnos och snabb bedömning och behandling är viktigt eftersom senruptur/ligamentskada potentiellt kan påverka funktionen i hela handen.

Patienter med Dupuytrens kontrakturer som sitter fast i huden kan löpa större risk att drabbas av hudlesioner på grund av den farmakologiska effekten av Xiapex och fingerextensionsproceduren på huden som täcker den behandlade strängen.

Fall av hudlaceration som kräver hudtransplantat efter fingerextensionsproceduren har rapporterats efter godkännandet för försäljning. Tecken eller symtom som kan återspegla allvarlig skada i det behandlade fingret/den behandlade handen efter injektion eller manipulation ska bedömas utan dröjsmål eftersom ett kirurgiskt ingrepp kan krävas. En kontrollerad studie efter godkännandet för försäljning visade på en högre frekvens av hudlaceration efter två samtidiga injektioner i samma hand (se även avsnitt 4.8).

Penisfraktur (svällkroppsruptur) eller annan allvarlig skada i penis vid behandling av Peyronies sjukdom

Injektion av Xiapex i kollageninnehållande strukturer som corpora cavernosa i penis kan leda till att dessa strukturer skadas och risk för skada som penisfraktur (svällkroppsruptur). Xiapex får således bara injiceras i Peyroniesplack och försiktighet ska iakttas så att injektion i uretra, nerver, blodkärl, corpora cavernosa eller andra kollageninnehållande strukturer i penis undviks.

Penisfraktur rapporterades som en allvarlig biverkning efter injektion av Xiapex hos 5 av 1 044 patienter (0,5 %) i de kliniska studierna med och utan kontroller på Peyronies sjukdom. Hos andra Xiapex-behandlade patienter (9 av 1 044; 0,9 %) rapporterades en kombination av penil

ekkyμος eller hematom, plötslig penil detumescens och/eller en upplevelse av ”knakande” ljud eller förmimmelser i penis, och i dessa fall kan inte diagnosen penisfraktur uteslutas.

Svårt penilt hematom rapporterades också som en biverkning hos 39 av 1 044 patienter (3,7 %) i de kliniska studierna med och utan kontroller på Peyronies sjukdom.

Tecken och symtom som kan tyda på en allvarlig skada i penis ska utan dröjsmål utvärderas för en bedömning av eventuell penisfraktur eller svårt penilt hematom som kan kräva kirurgisk intervention.

Användning på patienter med koagulationsstörningar

Xiapex måste användas med försiktighet på patienter som har koagulationsstörningar eller tar antikoagulantia. I de tre dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studierna på Dupuytrens sjukdom rapporterades 73 % av patienterna behandlade med Xiapex en ekkyμος eller en kontusion och 38 % rapporterades en blödning vid injektionsstället. I de två dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studierna på Peyronies sjukdom utvecklade 65,5 % av de Xiapex-behandlade patienterna penilt hematom och 14,5 % utvecklade penil ekkyμος. Effekt och säkerhet för Xiapex hos patienter som får antikoagulantia annat än upp till 150 mg acetylsalicylsyra per dag före administrering av Xiapex är inte kända. Användning av Xiapex hos patienter som har fått antikoagulantia (undantaget upp till 150 mg acetylsalicylsyra dagligen) inom 7 dagar före injektion av Xiapex rekommenderas inte.

Immunogenicitet

Liksom med alla icke-humana proteinläkemedel, kan patienter utveckla antikroppar mot det terapeutiska proteinet. Blodprover från patienter med Dupuytrens kontraktur och Peyronies sjukdom analyserades i kliniska studier vid flera tidpunkter med avseende på antikroppar mot proteinkomponenterna i läkemedlet (AUX-I och AUX-II).

Vid 30 dagar efter den första injektionen i de kliniska studierna på Dupuytrens kontraktur detekterades cirkulerande antikroppar mot AUX-I hos 92 % av patienterna och mot AUX-II hos 86 % av patienterna. Fem år efter den första injektionen av Xiapex var 92,8 % och 93,4 % av försökspersonerna seropositiva för anti-AUX-I respektive anti-AUX-II.

Nästan alla patienter hade positiva titrar för anti-AUX-I-antikroppar (97,9 %) och anti-AUX-II-antikroppar (97,5 %) 60 dagar efter två samtidiga injektioner.

Vid 6 veckor efter den första behandlingscykeln med Xiapex i de kliniska studierna på Peyronies sjukdom hade cirka 75 % av patienterna antikroppar mot AUX-I och cirka 55 % av patienterna hade antikroppar mot AUX-II. Sex veckor efter den åttonde injektionen (fjärde behandlingscykeln) med Xiapex utvecklade >99 % av de Xiapex-behandlade patienterna höga antikroppstitrar mot både AUX-I och AUX-II. Neutraliserande antikroppar analyserades för en grupp med 70 prover som valts ut för att vara representativa för svar med höga och låga titrar av bindande antikroppar vid behandlingsvecka 12. För varje försöksperson vars prov för vecka 12 valdes ut, analyserades motsvarande prover för vecka 6, 18, 24 och 52 om de också var positiva för bindande antikroppar. Neutraliserande antikroppar mot AUX-I och AUX-II påvisades hos 60 % respektive 51,8 % av de testade patienterna.

Hos patienter som behandlades för dessa två indikationer fanns det ingen uppenbar korrelation mellan antikroppsfrekvens, antikroppstitrar eller neutraliserande status och klinisk respons eller oönskade reaktioner.

Eftersom enzymerna i Xiapex har viss sekvenshomologi med humana matrix-metalloproteinaser (MMP:er) finns det en teoretisk möjlighet att antikroppar mot läkemedlet interfererar med humana MMP:er. Inga säkerhetsproblem som är relaterade till hämning av endogena MMP:er har observerats, i synnerhet inga oönskade händelser som tyder på utveckling eller försämring av autoimmuna sjukdomar eller utveckling av muskuloskeletal syndrom (MSS). Även om det saknas klinisk evidens i nuvarande säkerhetsdata vad gäller utveckling av ett MSS efter administrering av Xiapex, kan risken inte uteslutas att ett sådant kan uppkomma. Om detta syndrom utvecklas skulle det uppstå progressivt

och kännetecknas av följande tecken och symtom: artralgi, myalgi, ledstelhet, stela axlar, handödem, palmar fibros samt förtjockningar eller knutor i senorna.

Kirurgiska ingrepp efter behandling

Inverkan av behandlingen med Xiapex på eventuella efterföljande kirurgiska ingrepp är inte känd.

Särskilda penila tillstånd/sjukdomar som inte har studerats i kliniska studier

Xiapex-behandling av patienter med förkalkade plack som skulle ha kunnat påverka injektionstekniken, chordee med eller utan hypospadi, trombos i den dorsala penisartären och/eller -venen, infiltration av en benign eller malign massa som orsakar peniskurvatur, infiltration av ett smittämne, t.ex. vid *lymphogranuloma venereum*, ventral kurvatur av någon orsak och isolerad timglasdeformitet av penis har inte studerats och behandling av dessa patienter ska undvikas.

Den långsiktiga säkerheten för Xiapex vid Peyronies sjukdom är inte helt fastställd.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier med Xiapex utförts. Det förekommer inte någon mätbar systemisk exponering efter en enstaka injektion med Xiapex hos patienter med Dupuytren's kontraktur och endast minimal och kortvarig exponering hos patienter med Peyronies sjukdom.

Det fanns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i incidensen av biverkningar efter behandling med Xiapex baserat på svårighetsgraden av erektil dysfunktion vid baseline eller samtidig användning av hämmare av fosfodiesteras typ 5 (PDE5).

Även om det inte finns någon klinisk evidens på interaktion mellan tetracyklin-, antracyklin-/antrakinolonantibiotika eller antrakinonderivat och Xiapex, har sådana derivat visats hämma MMP-medierad nedbrytning av kollagen vid farmakologiskt relevanta koncentrationer *in vitro*. Därför rekommenderas inte användning av Xiapex för patienter som har fått tetracyklinantibiotika (t.ex. doxycyklin) inom 14 dagar före en injektion med Xiapex.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och fertilitet

Inga kliniska data på exponerade graviteter finns tillgängliga för Xiapex. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller fertilitet, graviditet eller embryonal/fetal utveckling (se avsnitt 5.3). Studier av förlossningsarbete och postnatal utveckling på djur har inte utförts eftersom humana farmakokinetiska studier visar att nivåerna av Xiapex inte är mätbara i den systemiska cirkulationen efter en injektion i en Dupuytrensträng (se avsnitt 5.1). Patienter utvecklade antikroppar mot läkemedlet efter upprepad administrering och korsreaktiviteten mellan dessa och endogena MMP:er som är involverade i graviditet och under förlossningen kan inte uteslutas. Den potentiella risken för människa vid förlossning och postnatal utveckling är okänd. Därför rekommenderas inte användning av Xiapex vid graviditet och behandlingen bör skjutas upp till efter graviditeten.

Peyronies sjukdom förekommer uteslutande hos vuxna manliga patienter och det finns därför ingen relevant information för användning till kvinnor. Hos utvärderbara manliga patienter med Peyronies sjukdom var låga nivåer av Xiapex mätbara i plasma i upp till 30 minuter efter administrering av Xiapex i det penila placket (se avsnitt 5.2).

Amning

Det är okänt om kollagenas från *clostridium histolyticum* utsöndras i bröstmjölk. Försiktighet ska iaktas när Xiapex administreras till en ammande kvinna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xiapex kan ha betydande inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av svullnaden och smärtan som kan försämra användandet av den behandlade handen vid Dupuytrens kontraktur. Även yrsel, parestesi, hypoestesi och huvudvärk, som också har rapporterats efter en injektion av Xiapex kan i mindre grad påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienten måste instrueras att undvika potentiellt farliga arbetsuppgifter så som att framföra fordon och använda maskiner tills dessa kan utföras på ett säkert sätt eller efter klartecken från läkaren.

4.8 Biverkningar

Dupuytrens kontraktur

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade oönskade reaktionerna under de kliniska studierna av Xiapex (272 av 409 patienter fick upp till tre engångsinjektioner av Xiapex och 775 patienter fick två samtidiga injektioner i samma hand) var lokala reaktioner vid injektionsstället, t.ex. perifert ödem (lokalt vid injektionsstället), kontusion (inklusive ekkymos), blödning vid injektionsstället och smärta vid injektionsstället. Reaktioner vid injektionsstället var mycket vanligt och förekom hos de allra flesta av patienterna. De flesta reaktioner var lindriga till medelsvåra och hade i allmänhet avtagit inom 1–2 veckor efter injektionen. Allvarliga oönskade reaktioner relaterade till läkemedlet som rapporterades var senruptur (6 fall), tendonit (1 fall), annan ligamentskada (2 fall) och komplexa regionala smärtsyndrom (CRPS) (1 fall). Anafylaktisk reaktion rapporterades hos patienter som tidigare behandlats med Xiapex (1 fall).

Tabell över biverkningar

I tabell 1 redovisas oönskade reaktioner sorterade efter systemorganklass och frekvens enligt följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp redovisas oönskade reaktioner efter fallande allvarlighetsgrad. De oönskade reaktioner som rapporterades från det kliniska programmet uppträdde under de dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studierna för behandling av Dupuytrens kontraktur hos vuxna patienter med palpabel sträng (AUC-CC-857, AUX-CC-859) och de kliniska studierna efter godkännande för försäljning (AUX-CC-864, AUX-CC-867) för två samtidiga injektioner i samma hand.

Tabell 1: Lista över oönskade reaktioner

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer			Celluliter vid injektionsstället Lymfangit
Blodet och lymfsystemet	Lymfadenopati	Smärtande lymfknutor	Trombocytopeni Lymfadenit
Immunsystemet			Överkänslighet Anafylaktisk reaktion
Psykiska störningar			Desorientering Agitation Insomnia Irritabilitet Rastlöshet

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesi Hypoestesi Brännande känsla Yrsel Huvudvärk	Komplexa regionala smärtsyndrom (CRPS) Monoplegi Vasovagal synkope Tremor Hyperestesi
Ögon			Ögonlocksödem
Blodkärl			Hematom Hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Dyspné Hyperventilering
Magtarmkanalen		Illamående	Diarré Kräkningar Smärta i den övre delen av buken
Hud och subkutan vävnad	Pruritus Ekkymos	Blodfyllda blåsor ^a Blåsor Utslag Erytem Hyperhidros	Erytematöst eller makulärt utslag Eksem Ansiktssvullnad Hudproblem, som avflagning, lesioner, smärta, åtstramning, missfärgning eller sårskorpa
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i extremiteterna	Artralgi Axillär knöl Ledsvullnad Myalgi	Smärta i bröstväggen, ljumske, nacke eller axel Muskuloskeletalt obehag eller stelhet, ledstelhet eller ledkrepitation Obehag i lemmarna Tendinit Muskelspasmer eller muskelsvaghet
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Ömhet i bröstet Förstorade bröst

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem ^c Blödning, smärta eller svullnad vid injektionsstället Ömhet	Smärta i armhålan Inflammation Värmekänsla, erytem inflammation, blåsor eller pruritus vid injektionsstället Svullnad	Lokal svullnad Pyrexia Smärta Obehag Trötthet Värmekänsla Influensaliknade sjukdom Reaktion, olustkänsla, irritation, förlust av känsel, fjällning, knuta eller missfärgning vid injektionsstället Köldintolerans i de behandlade fingrarna
Undersökningar			Palpabel lymfknuta Ökad nivå av alaninaminotransferas Ökad nivå av aspartataminotransferas Förhöjd kroppstemperatur
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kontusion	Hudlaceration ^{a,b}	Senruptur Ligamentskada Arm- eller benskada Öppet sår Upprivet sår/sårruptur

a. rapporterad med en högre incidens (mycket vanliga) hos patienter som fick två samtidigt injektioner av Xiapex i samma hand jämfört med försökspersoner behandlade med upp till tre engångsinjektioner i pivotala placebokontrollerade fas 3-studier av Dupuytrens kontraktur.

b. med "hudlaceration" menas "laceration vid injektionsstället" och "laceration".

c. med "perifert ödem" menas bl.a. "ödem vid injektionsstället" och "ödem".

Incidensen av hudlaceration (29,1 %) var högre för försökspersoner behandlade med två samtidigt injektioner av Xiapex i den historiskt kontrollerade studien AUX-CC-867 jämfört med försökspersoner behandlade med upp till tre engångsinjektioner i pivotala placebokontrollerade fas 3-studier av Dupuytrens kontraktur (CORD I och CORD II) (8,8 %). Merparten av hudlacerationerna uppstod på manipulationsdagen. En högre incidens av hudlaceration kan bero på kraftigare fingerextensionsprocedurer hos patienterna efter att de fått anestesi i handen. I studie AUX-CC-865 fick de flesta (85 %) försökspersoner lokal anestesi före fingerextensionsproceduren. Inga andra kliniskt relevanta skillnader sågs mellan två samtidigt injektioner av Xiapex i samma hand och upp till tre engångsinjektioner av Xiapex för de typer av biverkningar som rapporterats (dvs. de flesta biverkningar var lokala i den behandlade extremiteten och av lätt till måttlig intensitet).

Den totala säkerhetsprofilen var likartad oavsett tidpunkten för fingerextensionsproceduren efter injektionen (dvs. 24 timmar, 48 timmar och ≥ 72 timmar efter injektion) bland patienter som fick två samtidigt injektioner av Xiapex i studie AUX-CC-867.

Peyronies sjukdom

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den totala säkerhetsprofilen var likartad i de två dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studierna (832 manliga patienter, 551 patienter fick Xiapex) och i en öppen fas 3-studie (189 manliga patienter)

på patienter som tidigare fått placebo i de kontrollerade studierna. I de två dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studierna var de flesta oönskade reaktionerna lokala reaktioner i penis och ljumsken och flertalet av dessa reaktioner var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad, och de flesta (79 %) avklingade inom 14 dagar efter injektionen. Biverkningsprofilen var likartad efter varje injektion, oavsett hur många injektioner som administrerats. De vanligaste rapporterade oönskade reaktionerna ($\geq 25\%$) under de kontrollerade kliniska studierna av Xiapex var penilt hematom, penil svullnad och penil smärta. Svårt penilt hematom inklusive svårt hematom vid injektionsstället rapporterades med frekvensen mycket vanliga.

I de kliniska studierna av Xiapex med och utan kontroller vid Peyronies sjukdom rapporterades penisfraktur och annan allvarlig penil skada som mindre vanliga (se avsnitt 4.4).

Ett knakande ljud eller en knakande förnimmelse i penis, ibland beskrivet som ”smällande” eller ”knäppande” och ibland åtföljt av detumescens, hematom och/eller smärta, rapporterades hos 73/551 (13,2 %) Xiapex-behandlade patienter och 1/281 (0,3 %) placebobehandlade patienter i studie 1 och 2 sammantagna.

Lista över biverkningar

I tabell 2 redovisas oönskade reaktioner sorterade efter systemorganklass och frekvens enligt följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp redovisas oönskade reaktioner efter fallande allvarlighetsgrad. De oönskade reaktioner som rapporterades i det kliniska programmet är de som uppträdde under de dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studierna.

Tabell 2: Lista över oönskade reaktioner.

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer			Svampinfektion i huden Infektion Övre luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet			Smärtande lymfknotor Eosinofili Lymfadenopati
Immunsystemet			Läkemedelsöverkänslighet Anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition			Vätskeretention
Psykiska störningar			Onormala drömmar Depression Sexuell hämning
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk Yrsel Dysgeusi Parestesi Brännande känsla Hyperestesi Hypoestesi
Öron och balansorgan			Tinnitus
Hjärtat			Takykardi

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Blodkärl			Hematom Hypertoni Blödning Lymfangiopati Ytlig tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hosta
Magtarmkanalen			Utspänd buk Förstoppning
Hud och subkutan vävnad		Blodfyllda blåsor Missfärgad hud	Erytem Penil ulceration Erytematöst utslag Nattliga svettningar Hudproblem, knuta, granulom, blåsa, irritation eller ödem Pigmenteringsrubbning Hyperpigmentering av huden
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Smärta i rygg, pubes eller ljumske Ligamentrubbning Ligamentsmärta Muskuloskeletalt obehag
Njurar och urinvägar			Dysuri Urinträngningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Hematom ^a , svullnad ^b , smärta ^c eller ekkymos ^d i penis	Penil blåsa Genital pruritus Smärtsam erektion Erektill dysfunktion Dyspareuni Penilt erytem	Penil adhesion Penil rubbning Progression av Peyronies sjukdom Sexuell dysfunktion Skrotalt erytem Genitalt obehag Genital blödning Bäckensmärta Minskad penisstorlek Penil ventrombos Skrotalt ödem Skrotal smärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Blåsor eller pruritus vid injektionsstället Lokaliserat ödem Knuta Suprapubisk smärta	Värme känsla Reaktion eller missfärgning vid injektionsstället Pyrexia Svullnad Asteni Frossa Cysta Induration Influensaliknande sjukdom Ödem Utsöndring av sekret Ömhet

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Undersökningar			Förhöjt blodsocker Förhöjt systoliskt blodtryck Förhöjd kroppstemperatur
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Smärta vid behandling	Penisfraktur Hudlaceration Öppet sår Skrotalt hematom Ledskada Penisskada

- a Inkluderar: hematom vid injektionsstället och penilt hematom rapporterades med den ordagranna termen penilt blåmärke eller blåmärke vid injektionsstället hos 87 % av patienterna.
- b Inkluderar: svullnad vid injektionsstället, penilt ödem, penil svullnad, lokal svullnad, skrotal svullnad och ödem vid injektionsstället.
- c Inkluderar: smärta vid injektionsstället, penil smärta och obehag vid injektionsstället.
- d Inkluderar: kontusion, ekkymos, penil blödning och blödning vid injektionsstället.
- * rapporterad i en klinisk studie efter godkännande för försäljning hos en patient som tidigare exponerats för Xiapex för behandling av Dupuytrens kontraktur.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Administrering av Xiapex i doser som överskrider de rekommenderade förväntas åtföljas av en ökad förekomst av lokala reaktioner vid injektionsstället. I fall av överdos ska rutinmässig stödjande vård och symtomatisk behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för sjukdomar i rörelseapparaten – Enzymer,
ATC-kod: M09AB02

Xiapex är en frystorkad produkt för parenteral administrering som innehåller kollagenas från *Clostridium histolyticum* bestående av två kollagenaser i en definierad masskvot. Dessa kollagenaser, här kallade AUX-I och AUX-II, är representativa för de två viktigaste kollagenasklasserna (Klass I och Klass II) som produceras av *Clostridium histolyticum*. AUX-I och AUX-II är enkla polypeptidkedjor bestående av omkring 1 000 aminosyror i en känd sekvens med en molekylvikt på 114 kDa respektive 113 kDa enligt bestämning med masspektrometri. De båda polypeptiderna renas genom kromatografiska steg för separation och isolering av bioterapeutiska proteiner i syfte att skapa en konsekvent, väl karakteriserad och kontrollerad blandning av två kollagenaser.

Eftersom kollagenlyseringen efter administrering av Xiapex är lokal och inte kräver eller leder till mätbara systemiska nivåer av AUX-I och AUX-II, kan den primära farmakodynamiska aktiviteten hos försökspersoner som får Xiapex inte utvärderas, varför dessa typer av studier inte har genomförts.

Verkningsmekanism

Kollagenaser är proteinaser som hydrolyserar kollagen under fysiologiska betingelser. Xiapex består av en blandning av clostridiekollagenaser av klass I (AUX-I) och klass II (AUX-II) i en definierad masskvot. De två klasserna av kollagenaser har en likartad men kompletterande substratspecificitet. Båda kollagenaserna ger en effektiv klyvning av interstitiellt kollagen, men på olika delar av

molekylen. Dessutom föredrar de olika strukturer (trippelhelix kontra denaturerad eller klyvd). Tack vare dessa skillnader kan de båda klasserna av enzymerna bryta ner kollagen på ett komplementärt sätt. Klass I-kollagenaserna (α , β , γ och η) är produkter av *colG*-genen. De initierar kollagenhydrolys nära amino- och karboxiändan av trippelhelixdomänerna och genererar stora, proteolytiska fragment. Klass II-kollagenaserna (δ , ϵ och ζ) däremot är produkter av *colH*-genen. Deras initiala klyvningsställen finns inne i kollagenmolekylen och de genererar mindre kollagenfragment. Båda klasserna av kollagenaser kan med lätthet hydrolysera gelatin (denaturerat kollagen) och mindre kollagenpeptider, men klass II har högre affinitet för mindre kollagenfragment. Klass I-kollagenasen klyver olösligt trippelhelixkollagen med högre affinitet än klass II-kollagenasen. Tillsammans har dessa kollagenaser en bred hydrolytisk aktivitet mot kollagen.

Dupuytren's kontraktur

Injektion av Xiapex i en Dupuytrensträng, som till största delen består av de interstitiella kollagentyperna I och III, orsakar en enzymatisk rupturering av strängen.

Peyronies sjukdom

Tecken och symtom på Peyronies sjukdom orsakas av ett kollagenplack. Injektion av Xiapex i ett Peyroniesplack, som till största delen består av kollagen, kan orsaka en enzymatisk rupturering av placket. Efter denna rupturering av placket minskar den penila kurvaturdeformiteten och det besvär som Peyronies sjukdom orsakar patienten.

Klinisk effekt och säkerhet

Dupuytren's kontraktur

Effekten av Xiapex 0,58 mg utvärderades i två pivotala, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier – CORD I (AUX-CC-857) och CORD II (AUX-CC-859) på vuxna patienter med Dupuytren's kontraktur. Den dubbelblinda studiepopulationen bestod av 409 patienter varav 272 fick Xiapex 0,58 mg och 137 fick placebo. Genomsnittsåldern var 63 år (intervall 33 till 89 år) och 80 % av patienterna var män. Vid studiestarten hade patienterna i de kliniska studierna: (1) en kontraktur i fingret med en palpabel sträng på minst ett finger (annat än tummen) mellan 20–100° i en MCP-led eller 20–80° i en PIP-led och (2) ett positivt "table top test", dvs. oförmåga att samtidigt placera det påverkade fingret/de påverkade fingrarna och handflatan plant på en bordsskiva. Strängen som påverkade en utvald, primär led fick upp till 3 injektioner med 0,58 mg Xiapex eller placebo. En fingerextensionsprocedur utfördes vid behov omkring 24 timmar efter injektionen för att bidra till att strängen rupturerade. Injektionerna gavs med omkring 4 veckors mellanrum.

Det primära effektmåttet för varje studie bestod i att utvärdera andelen patienter som fick en reduktion av kontrakturen vid den utvalda primära leden (MCP eller PIP) till 5° eller mindre, omkring 4 veckor efter den sista injektionen av denna led. Andra effektmått var ≥ 50 % reduktion av graden av kontraktur, procentuell förändring av graden av kontraktur och förändring i rörelseomfång jämfört med baseline, samt försökspersonens allmänna bedömning av sin nöjdhet med behandlingen och läkarens allmänna bedömning av svårighetsgraden.

Xiapex uppvisade en kliniskt signifikant fördel jämfört med placebo i den andel av patienterna som uppnådde det primära effektmåttet med reduktion av kontrakturen i alla behandlade leder till 5° eller mindre vid omkring 4 veckor efter den senaste injektionen (MCP plus PIP, enbart MCP, enbart PIP). För patienter som uppnådde en reduktion av kontrakturen i den utvalda leden på 5° eller mindre, krävdes i genomsnitt 1,5 injektioner för att åstadkomma detta i båda studierna. Xiapex uppvisade också en kliniskt signifikant fördel jämfört med placebo i fråga om att minska graden av kontraktur och ökade dels rörelseomfånget jämfört med baseline för alla behandlade leder (MCP plus PIP, enbart MCP, enbart PIP) och dels försökspersonens allmänna grad av nöjdhet med behandlingen.

I tabell 3 redovisas de demografiska och initiala (baseline) egenskaperna för studiepopulationen. I tabell 4–5 redovisas resultaten för de viktigaste uppmätta effektmåtten i de två dubbelblinda, placebokontrollerade studierna CORD I (AUX-CC-857) och CORD II (AUX-CC-859).

Tabell 3
Demografiska egenskaper och baseline-värden
Dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studier (CORD I, CORD II)

VARIABEL	Xiapex (N=249)	Placebo (N=125)
Ålder (år)		
Medel	62,7	64,2
Ålderskategori (år), n (%)		
< 45	9 (3,6)	5 (4,0)
45 – 54	33 (13,2)	17 (13,6)
55 – 64	103 (41,4)	44 (35,2)
65 – 74	82 (33,0)	40 (32,0)
≥ 75	22 (8,8)	19 (15,2)
Kön, n (%)		
Man	210 (84,3)	91 (72,8)
Kvinna	39 (15,7)	34 (27,2)
Familjehistorik med Dupuytrens sjukdom, n (%)		
Ja	107 (43,0)	62 (49,6)
Nej	142 (57,0)	63 (50,4)
Läkarens bedömning av svårighetsgraden vid baseline		
Lindrig	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Medelsvår	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
Svår	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Saknas ¹	2 (0,8 %)	-

OBS: innefattar alla patienter som har fått minst 1 injektion av det dubbelblinda studieläkemedlet (Xiapex 0,58 mg eller placebo).

¹ Används inte för att beräkna läkarens bedömning av svårighetsgrad vid baseline – den faktiska nämnaren N=247 användes.

Tabell 4
Andel patienter som upplevt en reduktion av kontrakturen till 5° eller mindre
(sista injektionen)

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

^a Metakarpofalangealleader

^b Proximala interfalangealleader

^c Två primära leder uteslöts från effektanalysen (en led i placebogruppen utvärderades inte, och en led i Xiapex-gruppen hade en initial kontraktur på 0 grader före behandlingen).

Tabell 5
Genomsnittlig ökning av rörelseomfånget jämfört med baseline
(sista injektionen)

BEHANDLADE PRIMÄRA LEDER	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Alla leder	N=203^c	N=103^c	N=45	N=21
Genomsnitt vid baseline (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Slutligt genomsnitt (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Genomsnittlig ökning (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
MCP-leder^a	N=133	N=69	N=20	N=11
Genomsnitt vid baseline (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Slutligt genomsnitt (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Genomsnittlig ökning (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
PIP-leder^b	N=70	N=34	N=25	N=10
Genomsnitt vid baseline (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Slutligt genomsnitt (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Genomsnittlig ökning (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a Metakarpofalangealleder

^b Proximala interfalangealleder

^c Två primära leder uteslöts från effektanalysen (en led i placebogrupperna utvärderades inte, och en led i Xiapex-gruppen hade en initial kontraktur på 0 grader före behandlingen)

Alla p-värden var < 0,001 för alla jämförelser mellan Xiapex och placebo, förutom för PIP-leder i studien CORD II som inte var kvalificerade för statistisk analys på grund av en hierarkisk testprocedur.

Den läkarbedömda förändringen i kontraktrens svårighetsgrad rapporterades som kraftigt förbättrad eller mycket förbättrad hos 86 % och 80 % av försökspersonerna i Xiapex-gruppen jämfört med 3 % och 5 % av försökspersonerna i placebogrupperna i CORD I- respektive CORD II-studien ($p < 0,001$). Baserat på en patientskattning av total nöjdhet med behandlingen rapporterade mer än 85 % av försökspersonerna i CORD I- och CORD II-studierna att de var antingen ganska nöjda eller mycket nöjda med sin behandling med Xiapex jämfört med omkring 30 % av de som behandlades med ($p < 0,001$). Högre grad av patientnöjdhet kunde korreleras till förbättrat rörelseomfång ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Behandling med två samtidiga injektioner

Administrering av två samtidiga Xiapex-injektioner i Dupuytrens strängar i samma hand utvärderades i den kliniska studien AUX-CC-867, en historiskt kontrollerad, öppen multicenterstudier med 715 vuxna försökspersoner (1 450 Xiapex-injektioner) med Dupuytrens kontraktur. Fingerextensionsprocedurer utfördes cirka 24 till 72 timmar efter injektionen.

Primärt effektmått var fixerad flexionskontraktur i undergruppen behandlat ledpar. En signifikant genomsnittlig förbättring (74,4 %) från baseline till dag 31 observerades generellt för fixerad flexionskontraktur efter administrering av två samtidiga injektioner av Xiapex 0,58 mg (en injektion per led) i samma hand, se tabell 6.

Förbättringar observerades oavsett ledtyp eller fingerengagemang (intervall: 60,5 % till 83,9 %). Förbättring av total fixerad flexionskontraktur observerades också oavsett tiden för fingerextensionen, 24, 48 eller 72 timmar efter injektionen, med en genomsnittlig förbättring dag 31 på 75,2 %, 74,8 % respektive 72,4 %. En förbättring från baseline sågs också av rörelseomfånget dag 31 för alla undergrupper av behandlade ledpar, se tabell 6.

Tabell 6.
Total fixerad flexionskontraktur och rörelseomfång efter två samtidiga injektioner av Xiapex 0,58 mg i samma hand, mITT-population, studie AUX-CC-867 (första behandlingscykeln)

	Samma finger, 1 MP, 1 PIP (n=350)	Olika fingrar, båda MP (n=244)	Olika fingrar, båda PIP (n=72)	Olika fingrar, 1 MP, 1 PIP (n=58)	Totalt (n=724)
Total FFC (°)					
Baseline, genomsnitt (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Dag 31, genomsnitt (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Förändring, genomsnitt (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
% förändring, genomsnitt (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
Total ROM (°)					
Baseline, genomsnitt (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Dag 31, genomsnitt (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Förändring, genomsnitt (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FFC = Fixerad flexionskontraktur

ROM = Rörelseomfång

Klinisk framgång (en minskning av kontrakturen till $\leq 5^\circ$ inom 30 dagar) efter två samtidiga injektioner av Xiapex (en per led) i samma hand uppnåddes för de flesta MCP-lederna (64,6 %) jämfört med 28,6 % för PIP-lederna efter en engångsinjektion per påverkad led. Tiden till fingerextension efter injektion hade ingen påverkan på den kliniska framgångsfrekvensen för vare sig MP- eller PIP-leder. Kliniskt meningsfull förbättring av handfunktionen enligt poängen på URAM (Unite´ Rhumatologique des Affections de la Main) observerades dag 31 (-11,3) och dag 61 (-12,3).

Långsiktig effekt och säkerhet

En uppföljande långtidsstudie utan behandling från år 2 till år 5 (AUX-CC-860) genomfördes för att utvärdera recidiv av kontraktur och långsiktig säkerhet hos försökspersoner som hade fått upp till 8 engångsinjektioner av Xiapex 0,58 mg i en tidigare fas 3-studie som var antingen öppen eller dubbelblind med öppen förlängning. Inga nya säkerhetssignaler identifierades hos försökspersoner som följdes i 5 år efter den första injektionen av Xiapex i en tidigare klinisk studie. Merparten av de biverkningar som rapporterades under den långsiktiga uppföljningsperioden var av icke-allvarlig, mild eller måttlig intensitet och var inte relaterade till den lokala administreringen av Xiapex. Dessa data stödjer den långsiktiga säkerhetsprofilen för Xiapex eftersom inga nya säkerhetsrisker identifierades under den 5 år långa uppföljningsperioden.

Recidiv bedömdes i leder som behandlats med framgång (dvs. försökspersonerna hade en minskning av kontrakturen till 5° eller mindre vid utvärderingen dag 30 efter den sista injektionen av Xiapex i en tidigare studie) och definierades som en ökning av ledkontrakturen med minst 20° i närvaro av en palpabel sträng, eller att en medicinsk eller kirurgisk intervention genomfördes på leden för att i första hand korrigera en ny eller förvärrad Dupuytrens kontraktur i den leden. Data om de långsiktiga recidivfrekvenserna efter framgångsrik behandling med XIAPEX visas i tabell 7.

Tabell 7.
Långsiktiga recidivfrekvenser efter framgångsrik behandling med XIAPEX

Uppföljningsintervall (dagar)	N (%) leder i varje intervall	N (%) leder med recidiv i varje intervall	Kumulativ nominell recidivfrekvens per typ av led (%)		Kumulativ nominell recidivfrekvens (%) ^c	Nominell förändring av recidivfrekvens jämfört med föregående år (%)
			MP	PIP		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1096-1460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1461-1825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^a En led ingick i ett intervall om bedömningens duration inföll under det intervallet. Bedömningens duration startade den dag då framgångsrik behandling konstaterades (besöket efter den sista injektionen vid vilket mätresultatet 0° till 5° registrerades för första gången). Bedömningens duration upphörde vid den sista tillgängliga mätningen eller på dagen för medicinsk intervention för leder utan recidiv och på recidivdagen för leder med recidiv.

^b En led med recidiv var en led som enligt provarens bedömning hade förvärrad Dupuytrens kontraktur på grund av en palpabel sträng. Recidivdagen var det besök då recidivet rapporterades eller dagen för en intervention om en led behandlades för förvärrad Dupuytrens kontraktur. För leder som rapporterats som recidiv i en tidigare studie, var recidivdagen det första besöket då en fixerad flexionskontraktur uppmättes till 20° eller mer efter rapporten om recidiv.

^c Den nominella recidivfrekvensen var det totala antalet recidiv som inträffade före intervalllets sista dag delat med det totala antalet leder (×100).

Upprepad behandling av recidiverande kontrakturer

En studie AUX-CC-862 utfördes på patienter med Dupuytrens kontraktur, som hade recidiverande kontraktur i en led som hade behandlats effektivt med Xiapex i en tidigare studie. Inga nya säkerhetssignaler identifierades hos patienter som ombehandlades med Xiapex. De flesta biverkningarna var inte allvarliga, var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad och var relaterade till den lokala administreringen av Xiapex eller till fingerextensionsproceduren för att underlätta ruptur av strängen. Den kliniska effekten i studien AUX-CC-862 var likartad den som rapporterats i studierna CORD I och CORD II. I studie AUX-CC-862 var resultatet kliniskt framgångsrikt hos 64,5 % av de recidiverande MCP-lederna och hos 45,0 % hos de recidiverande PIP-lederna efter ombehandling med upp till tre injektioner av Xiapex.

I ombehandlingsstudien AUX-CC-862, 150 anti-AUX-I-positiva prover och 149 anti-AUX-II-positiva prover undersöktes för potentiell korsreaktivitet med humana MMP:er-1, -2, -3, -8 och -13. Resultaten visade ingen korsreaktivitet med någon av de fem testade MMP:erna.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xiapex för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av Dupuytrens kontraktur (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Peyronies sjukdom

Effekten av Xiapex utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier, studie 1 (AUX-CC-803) och studie 2 (AUX-CC-804) på vuxna män med Peyronies sjukdom. Den

dubbelblinda studiepopulationen bestod av 832 manliga patienter varav 551 patienter fick Xiapex och 281 fick placebo. Medianåldern var 58 år (intervall 23 till 84 år). Vid inskrivning i studien måste patienterna ha haft en penil kurvaturdeformitet på minst 30 grader i den stabila fasen av Peyronies sjukdom. Patienter med en ventral kurvaturdeformitet, en isolerad timglasdeformitet eller ett förkalkat plack som skulle ha kunnat påverka injektionstekniken uteslöts. Vid baseline var de flesta patienter (98 %) fria från eller hade lindrig penil smärta.

I dessa studier gavs patienter upp till 4 behandlingscykler med Xiapex eller placebo (vecka 0, 6, 12, 18) och följdes under en uppföljningsperiod utan behandling (vecka 24-52). I varje behandlingscykel administrerades två injektioner av Xiapex 0,58 mg eller två injektioner av placebo med 1 till 3 dagars mellanrum. En penismodelleringsprocedur utfördes på patienterna vid studiekliniken 1 till 3 dagar efter den andra injektionen i cykeln. Behandlingscykeln upprepades med ungefär 6 veckors mellanrum upp till ytterligare 3 gånger, med maximalt totalt 8 injiceringsprocedurer och totalt 4 modelleringsprocedurer. Dessutom instruerades patienterna att utföra penismodellering i hemmet i sex veckor efter varje behandlingscykel.

I studie 1 och 2 var de co-primära effektmåtten:

- den procentuella förändringen från baseline till vecka 52 av penil kurvaturdeformitet **och**
- förändringen från baseline till vecka 52 av domänen Bother (besvär) i Peyronie´s Disease Questionnaire (PDQ).

Poängen för domänen besvär är en summering av följande patientrapporterade punkter: bekymmer på grund av smärta vid erektion, erektionens utseende och påverkan av Peyronies sjukdom på samlag och samlagsfrekvens.

Behandling med Xiapex förbättrade signifikant penil kurvaturdeformitet hos patienter med Peyronies sjukdom jämfört med placebo (tabell 9). Förbättringen av kurvaturdeformitet var numeriskt likartad bland patienter med deformitet vid baseline från 30 till 60 grader och de med kurvaturdeformitet från 61 till 90 grader.

Xiapex minskade signifikant patientrapporterade besvär associerade med Peyronies sjukdom jämfört med placebo (tabell 10). Minskningen av poäng för domänen besvär var numeriskt likartad mellan patientgrupper stratifierade efter grad av kurvaturdeformitet vid baseline (30-60 grader och 61-90 grader).

I tabell 8 redovisas sjukdomskaraktistika vid baseline för studiepopulationen och i tabell 9-10 redovisas resultaten för de co-primära effektmåtten i de två dubbelblinda, placebokontrollerade studierna AUX-CC-803 och AUX-CC-804.

Tabell 8. Sjukdomskaraktistika vid baseline för patienter^a med Peyronies sjukdom (PD)

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX N=277	Placebo N=140	XIAPEX N=274	Placebo N=141
Genomsnittsålder (år) (min-max)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Genomsnittlig duration av PD (år) (min-max)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Genomsnittlig penil kurvaturdeformitet (grader) (min-max)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ) ^b , – Genomsnittliga patientrapporterad poäng för domänen besvär (intervall: 0-16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Anamnes på erektil dysfunktion N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Patienterna ingick i ITT-populationen och fick minst en dos studieläkemedel i studie 1 eller 2

^b Varje PDQ-bedömning krävde att patienten hade vaginalt samlag under de 3 månaderna innan frågeformuläret besvarades

^c Högre poäng representerar svårare symtom

Tabell 9. Genomsnittlig procentuell förändring av penil kurvaturdeformitet från baseline till vecka 52 – studie 1 och 2

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Genomsnitt vid baseline (grader)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Genomsnittlig procentuell förändring ^a	-35,0 %	-17,8 %	-33,2 %	-21,8 %
Behandlingsskillnad (95 % KI)	-17,2 % ^b (-26,7 %, -7,6 %)		-11,4 % ^b (-19,5 %, -3,3 %)	

^a Genomsnittlig procentuell förändring, behandlingsskillnad, 95 % KI och p-värde bygger på en ANOVA-modell med faktorer för behandling, stratum av peniskurvatur vid baseline och deras interaktion och användning av sista observerade värde (LOCF) i den modifierade intent-to-treat-(mITT)-populationen. mITT-populationen definierades som alla randomiserade patienter som hade både ett mått på penil kurvaturdeformitet och en PDQ-bedömning vid baseline och vid en eller flera efterföljande tidpunkter.

^b p-värde <0,01

Tabell 10. Genomsnittlig förändring av poängen för domänen besvär vid Peyronies sjukdom (Peyronie's Disease Bother Domain Score) från baseline till vecka 52 – studie 1 och 2

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Genomsnitt vid baseline	7,5	7,4	7,4	8,2
Genomsnittlig förändring ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Behandlingsskillnad (95 % KI)	-1,2 ^b (-2,4, -0,03)		-1,1 ^b (-2,1, -0,002)	

^a Genomsnittlig förändring, behandlingsskillnad, 95 % KI och p-värde bygger på en ANOVA-modell med faktorer för behandling, stratum av peniskurvatur vid baseline och deras interaktion och användning av sista observerade värde (LOCF) i den modifierade intent-to-treat-(mITT)-populationen. mITT-populationen definierades som alla randomiserade patienter som hade både ett mått på penil kurvaturdeformitet och en PDQ-bedömning vid baseline och vid en eller flera efterföljande tidpunkter.

^b p-värde <0,05.

Xiapex var inte associerat med förkortning av penislängden i kliniska studier av behandling av Peyronies sjukdom.

En öppen fas 3-studie, AUX-CC-806, utvärderade säkerhet och effekt för Xiapex. Studiens inklusions- och exklusionskriterier samt behandlingsschema och co-primära effektmått var desamma som i de pivotala studierna AUX-CC-803 och AUX-CC-804. Patienterna följdes emellertid upp i 36 veckor. Totalt 189 patienter rekryterades och behandlades med Xiapex. Alla patienter hade deltagit i och slutfört studierna AUX-CC-803 och AUX-CC-804, i vilka de hade fått placebo.

De inkluderade patienternas medianålder var 60 och varierade mellan 33 och 77 år. Sjukdomens medianduration var 4,9 år (intervall 2,0 till 27,9 år). Erektill dysfunktion rapporterades hos 52,9 % av patienterna och 27,5 % av patienterna rapporterade tidigare trauma på penis.

I tabell 11-12 visas resultaten för de co-primära effektmåtten uppmätta i den öppna fas 3-studien AUX-CC-806.

Tabell 11. Genomsnittlig procentuell förändring av kurvaturdeformitet från baseline till vecka 36 (LOCF) (mITT*-population) – studie AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Värde vid baseline Genomsnitt (SD) min, max	46,9 (12,00) 30; 85
Värde vecka 36 (LOCF) Genomsnitt (SD) min, max	29,9 (15,56) 0; 80
% förändring från baseline Genomsnitt (SD) min, max 95 % CI för genomsnittet**	-36,3 (30,72) -100; 100 -41,6; -30,9

* mITT-populationen definierades som alla randomiserade patienter som hade både ett mått på penil kurvaturdeformitet och en PDQ-bedömning vid baseline och vid en eller flera efterföljande tidpunkter.

**Baserat på 95 % CI för genomsnittet, ej inkluderande noll, ansågs den procentuella förändringen från baseline vara statistiskt signifikant.

Tabell 12. Genomsnittlig förändring av poäng för besvär vid Peyronies sjukdom (Peyronie's Disease Bother Score) från baseline till vecka 36 (LOCF) (mITT* Population) – studie AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Värde vid baseline Genomsnitt (SD) min, max	6,3 (3,60) 1; 15
Värde vecka 36 (LOCF) Genomsnitt (SD) min, max	3,9 (3,65) 0; 16
Förändring från baseline Genomsnitt (SD) min, max 95 % CI för genomsnittet**	-2,4 (3,34) -12; 7 -3,0; -1,8

* mITT-populationen definierades som alla randomiserade patienter som hade både ett mått på penil kurvaturdeformitet och en PDQ-bedömning vid baseline och vid en eller flera efterföljande tidpunkter.

**Baserat på 95 % CI för genomsnittet, ej inkluderande noll, ansågs den genomsnittliga förändringen från baseline vara statistiskt signifikant.

Som en exploratorisk analys fick kvinnliga sexpartners besvara två frågeformulär både vid screeningbesöket och vecka 36: PDQ för kvinnliga sexpartners (en anpassning av PDQ-domänerna besvär vid Peyronies sjukdom och psykologiska symtom för män, på en skala från 0-12) och sexuellt funktionsindex för kvinnor (FSFI, på en skala från 2-36, där en högre poäng representerar bättre sexuell funktion). Sammanlagt 30 kvinnliga partners deltog i studien. Vid baseline var genomsnittlig (SD) poäng på PDQ för kvinnor 4,7 (3,61) och 2,7 (3,06) vid vecka 36, d.v.s. en förändring från baseline med -2,0. Genomsnittlig (SD) FSFI-poäng var 20,56 (10,08) vid baseline och 26,72 (7,73) vid vecka 36, en förändring från baseline med 7,54.

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xiapex för alla grupper av den pediatriiska populationen för behandling av Peyronies sjukdom (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av antingen en enstaka dos på 0,58 mg av Xiapex till 16 patienter med Dupuytrens kontraktur eller två simultana injektioner på 0,58 mg av Xiapex i samma hand till 12 patienter med Dupuytrens kontraktur, detekterades inga mätbara nivåer av Xiapex i plasma från 5 minuter upp till 30 dagar efter injektionen.

Efter var och en av två intralesionella administreringar, med 24 timmars mellanrum, av Xiapex 0,58 mg i det penila placket hos 19 patienter med Peyronies sjukdom var plasmanivåerna av AUX-I och AUX-II hos patienter med mätbara nivåer (82 % för AUX-I och 40 % för AUX-II) minimala och kortvariga. De maximala individuella plasmakoncentrationerna av AUX-I och AUX-II var <29 ng/ml respektive <71 ng/ml. Alla plasmanivåer låg under gränserna för mätbarhet inom 30 minuter efter dosering. Det fanns inga tecken på ackumulering efter två sekventiella injektioner av Xiapex administrerade med 24 timmars mellanrum. Ingen patient hade mätbara plasmanivåer 15 minuter efter modellering av placket dag 3 (dvs. 24 timmar efter injektion 2 dag 2).

Distribution

Inga evidens har hittills framkommit om systemisk toxicitet i de kliniska studier som genomförts på Xiapex vid administrering genom lokal injektion i en Dupuytrens sträng eller i ett Peyroniesplack.

Metabolism

Inga metabolismstudier har utförts då Xiapex varken är substrat för cytokrom P450 eller något annat enzym som metaboliserar läkemedel och eftersom inga aktiva metaboliter förväntas.

Eliminering

Inga formella studier av eliminering har utförts. Det förekommer inte någon mätbar systemisk exponering efter en enstaka injektion med Xiapex hos patienter med Dupuytrens kontraktur och endast minimal och kortvarig exponering hos patienter med Peyronies sjukdom.

Särskilda population

Dosjustering är inte nödvändig för särskilda patientgrupper, t.ex. äldre personer, personer med nedsatt njur- eller leverfunktion, personer av ett visst kön eller av en viss etnisk härkomst.

Pediatriisk population

Xiapex har inte studerats på barn och ungdomar i åldern 0–18 år och därför är heller inga farmakokinetiska data tillgängliga för denna population.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

I en studie med endosfas eller 61 dagars flerdosfas (3 gånger i veckan var 3:e vecka under 3 cykler) med intrapenil administrering av kollagenas från *clostridium histolyticum* på hund vid exponeringar som var lägre än eller motsvarade den maximala rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m² sågs inga tecken på systemisk toxicitet.

Reproduktionstoxicitet

När Xiapex gavs intravenöst varannan dag till han- och honråttor före kohabitation och under parning och implantation noterades inga effekter på brunstcykel, tubartransport, utveckling under och före implantation och/eller på libido eller epididymal spermieknäpp vid intravenösa doser upp till 0,13 mg/dos (omkring 11 gånger den humana dosen baserat på mg/m²). Inga oönskade reaktioner på

tidig embryonal utveckling förekom hos råttorna (det vill säga inga evidens för teratogen effekt). Ingen systemisk toxicitet observerades i denna studie vid denna dosnivå.

Mutagenicitet

Kollagenas från *clostridium histolyticum* hade ingen mutagen effekt på *Salmonella typhimurium* (Ames test) eller klastogen effekt på varken mikronukleär *in vivo*-assay på mus eller kromosomal aberrationsassay *in vitro* på humana lymfocyter.

Karcinogenicitet

Standardmässiga, tvååriga bioanalyser på gnagare har inte utförts med Xiapex. Därför är den karcinogena risken inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros

Trometamol

Saltsyra 2,4 % (viktprocent) (för justering av pH)

Spädningsvätska

Kalciumkloriddihydrat

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Produkten bör användas omedelbart efter rekonstituering. Rekonstituerad Xiapex kan förvaras vid rumstemperatur (20°C – 25°C) i upp till 1 timme eller i kyl 2°C – 8°C i upp till 4 timmar före administrering. Om den rekonstituerade lösningen är kyld måste den ges tid att återta rumstemperatur (20°C – 25°C) i omkring 15 minuter före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Xiapex-pulvret tillhandahålls i en klar injektionsflaska av glas (3 ml, typ I-glas) med gummipropp, aluminiumförsegling och snäpplock (polypropen).

Spädningsvätska: 3 ml spädningsvätska tillhandahålls i en klar injektionsflaska av glas (5 ml, typ I-glas) med gummipropp, aluminiumförsegling och snäpplock (polypropen).

Förpackningen innehåller 1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med spädningsvätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar om användning och hantering

Beredning – rekonstituering

Injektionsflaskorna med Xiapex och med spädningsvätska för rekonstituering av lösning för injektion måste förvaras kallt. Före användning ska injektionsflaskan med Xiapex och injektionsflaskan med spädningsvätska för rekonstituering tas fram från kylskåpet och stå framme i rumstemperatur i minst 15 minuter men inte längre än 60 minuter. Varje injektionsflaska med Xiapex och steril spädningsvätska för rekonstituering ska bara användas till en engångsinjektion. Om två strängar som påverkar leder i samma hand ska behandlas under ett behandlingsbesök, ska separata injektionsflaskor och sprutor användas för varje beredning och injektion.

Rekonstitueringen ska ske med aseptisk teknik och enligt följande procedur:

1. Dupuytrens kontraktur: Typen av led som ska behandlas (MCP eller PIP) ska bekräftas eftersom volymen spädningsvätska som krävs för rekonstitueringen är beroende av ledtyp (PIP-leder kräver mindre injektionsvolym).
Peyronies sjukdom: Behandlingsområdet ska identifieras och markeras med en kirurgisk märkpenna på penis i erigerat tillstånd.
2. Snäpplocken från båda injektionsflaskorna ska tas av. Gummiproppen och de omgivande ytorna på injektionsflaskan med Xiapex och injektionsflaskan med spädningsvätska för rekonstituering ska torkas av med steril alkohol (inga andra antiseptika får användas).
3. Enbart den medföljande spädningsvätskan får användas för rekonstituering eftersom den innehåller kalcium som krävs för aktiviteten hos Xiapex. Med en steril spruta kalibrerad med 0,01 ml graderingar ska lämplig volym av spädningsvätska dras upp för att kunna injicera följande volymer:

Tabell 13. Volymer för administrering

Behandlingsområde	Vätskevolym för rekonstituering	Injektionsvolym för att tillföra dosen 0,58 mg† av Xiapex
Dupuytrens MCP-leder	0,39 ml	0,25 ml
Dupuytrens PIP-leder	0,31 ml	0,20 ml
Peyroniesplack	0,39 ml	0,25 ml

†Observera att den injektionsvolym som krävs för att administrera dosen 0,58 mg är mindre än den totala volymen spädningsvätska som används för rekonstituering.

4. Spädningsvätskan ska långsamt injiceras längs sidorna på injektionsflaskan med det frystorkade Xiapex-pulvret. Injektionsflaskan innehållande lösningen ska inte vändas eller skakas. Lösningen ska långsamt roteras för att säkerställa att allt frystorkat pulver har lösts upp. Därefter ska sprutan och kanylen som användes för rekonstitueringen tas bort och kasseras.
5. Lösningen ska inspekteras visuellt för att kunna upptäcka eventuella partiklar och missfärgningar före administrering. Den rekonstituerade lösningen av Xiapex måste vara klar. Om lösningen innehåller partiklar, är grumlig eller missfärgad ska den inte injiceras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/671/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 februari 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 18 januari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans med biologiskt ursprung

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Schweiz

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska intyga att alla läkare som förväntas förskriva/använda Xiapex är lämpligt tränade i korrekt administrering av läkemedlet och har erfarenhet av diagnos och behandling av Dupuytrens kontraktur och Peyronies sjukdom.

Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska innan lansering implementera ett utbildningsprogram för läkaren med syfte att garantera en korrekt placering av injektionen för att minimera uppkomsten av injektionsrelaterade oönskade effekter samt att informera om förväntade och potentiella risker relaterade med behandlingen. Detta utbildningsprogram har tagits fram i överenskommelse med läkemedelsmyndigheterna i medlemsländerna.

Utbildningsprogrammet för läkare ska innehålla följande nyckelelement:

- Injektionsteknik och doseringsintervall.
 - Korrekt volymmängd för båda rekonstitueringssätten samt injektionsskillnader mellan MCP- och PIP-leder för Dupuytrens kontraktur och för plack vid Peyronies sjukdom.
 - Igenkännandet och behandling av allvarliga immunomedierade reaktioner, däribland anafylaxi.
 - Information om blödningsrisken hos patienter med koagulationsstörningar däribland de med pågående antikoagulatiabehandling.
 - Information om den potentiella risken för korsreaktivitet med matrix-metalloproteinaser (MMP:er) inkluderande utvecklandet av muskuloskeletal syndrom och försämring/uppkomst av autoimmuna sjukdomar.
 - Påminnelse om behovet att rapportera oönskade händelser däribland felaktig användning.
 - Behovet av att informera patienten om tecken och symptom relaterade med behandlingen och när behov finns att söka sjukvårdskontakt.
 - Produktresumén och bipacksedeln.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Ej relevant

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förpackningen innehåller 1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med spädningsvätska

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xiapex 0,9 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
kollagenas från *clostridium histolyticum*

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 0,9 mg kollagenas från *clostridium histolyticum*

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: innehåller sackaros, trometamol och saltsyra.
Spädningsvätska: innehåller kalciumkloriddihydrat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska med pulver
1 injektionsflaska med spädningsvätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Enbart intralesionell användning

Rekonstituera med lämplig volym före användning
Läs bipacksedeln före användning.
För engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/671/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Xiapex injektionsflaska för pulver

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH administreringSVÄG

Xiapex 0,9 mg pulver för injektion
kollagenas från *clostridium histolyticum*
Intralesionell användning

2. Administreringsätt

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska med spädningsvätska för användning med Xiapex

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska för Xiapex

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Xiapex 0,9 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning kollagenas från *clostridium histolyticum*

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Xiapex är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Xiapex
3. Hur Xiapex används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xiapex ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xiapex är och vad det används för

Xiapex används för behandling av två olika sjukdomar: **Dupuytrens kontraktur hos vuxna patienter med en tydlig sträng och Peyronies sjukdom hos vuxna män.**

• Dupuytrens kontraktur

Detta är en sjukdom som gör att ett eller flera fingrar kröker sig inåt mot handflatan. Denna krökning kallas kontraktur och orsakas av en onormal bildning av en sträng av kollagen under huden. Många som drabbas av kontrakturer får betydande svårigheter att utföra vardagliga sysslor som att köra bil, ta personer i hand, utöva idrott, öppna burkar, skriva på tangentbord eller hålla i föremål.

• Peyronies sjukdom

Detta är en sjukdom som innebär att vuxna män har ett "plack" som går att känna och som kröker penis. Sjukdomen kan leda till en förändrad form på penis i erigerat tillstånd på grund av en onormal ansamling av ärrvävnad, kallat plack, i de elastiska fibrerna i penis. Placket kan påverka förmågan att få en rak erektion eftersom placket inte kan tänjas lika mycket som resten av penis. Män med Peyronies sjukdom kan ha en erektion som är krökt eller böjd.

Det aktiva innehållsämnet i Xiapex är kollagenas från *clostridium histolyticum* och detta kollagenas produceras med mikroorganismen *Clostridium histolyticum*. Xiapex injiceras av en läkare i strängen av kollagen i fingret/handen eller placket i penis och fungerar genom att bryta ner kollagenet i strängen eller placket.

Vid Dupuytrens sjukdom bryter Xiapex ned det kollagen som bildar strängen och därmed släpper kontrakturen helt eller delvis och du kan räta mer på fingret eller fingrarna.

Vid Peyronies sjukdom bryter Xiapex ned kollagenet i placket som gör att penis är krökt i erigerat tillstånd, vilket kan leda till att den tidigare böjda erektionen blir rakare så att du besväras mindre av din sjukdom. Den minskning av krökningen som uppnås varierar från person till person.

2. Vad du behöver veta innan du får Xiapex

Använd inte Xiapex

- Om du är allergisk mot kollagenas från *clostridium histolyticum* eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- För Peyronies sjukdom om behandlingen av ditt plack omfattar urinröret (även kallat uretra).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du ges Xiapex.

Allergiska reaktioner

Svåra allergiska reaktioner kan uppträda hos patienter som får Xiapex eftersom det innehåller proteiner som är främmande för människokroppen.

Kontakta omedelbart läkare om du får något av dessa symtom på en allergisk reaktion efter en injektion av Xiapex:

- nässelutslag
- svullet ansikte
- andningssvårigheter
- bröstsmärta

Risken för en allvarlig allergisk reaktion eller muskuloskeletal syndrom vid upprepad användning av Xiapex kan inte uteslutas. Symtom för muskuloskeletal syndrom är led- eller muskelsmärta, stela axlar, svullnad i handen, förtjockning av hud i handflatan och förtjockning eller knutor i senor. Om du märker något av dessa symtom bör du tala med din läkare.

Innan du tar emot detta läkemedel, se till att läkaren känner till:

- om du har fått en allergisk reaktion efter en tidigare injektion av Xiapex.
- om du tidigare har haft problem med normal blodkoagulering eller om du tar några läkemedel som hjälper till att kontrollera normal koagulering av blodet (även kallat blodförtunnande medel eller antikoagulantia).
- att om du för närvarande tar något antikoagulerande läkemedel får du inte behandlas med Xiapex inom 7 dagar efter den senaste dosen av det antikoagulerande läkemedlet. Ett undantag är användning av upp till 150 mg dagligen av acetylsalicylsyra (ett ämne som finns i många läkemedel som används för att förebygga blodlevring) som är tillåtet.

Om du behandlas för Dupuytrens kontraktur

Detta läkemedel får bara injiceras i en kollagensträng i handen av läkare. Läkaren kommer att vara noga med att undvika att injicera i senor, nerver eller blodkärl. Felaktiga injektioner i senor, nerver eller blodkärl kan leda till blödningar eller skador, eventuellt bestående, i dessa strukturer. Om den sträng som ska behandlas sitter fast i huden finns det en större risk att huden brister eller spricker under fingersträckningsproceduren efter injektionen med Xiapex.

Tala om för läkaren om du tidigare har fått eller funderar på att få Xiapex för behandling av en sjukdom som kallas Peyronies sjukdom. Denna sjukdom drabbar vuxna män, som har ett ”plack” som går att känna och som kröker penis i erigerat tillstånd.

Om du behandlas för Peyronies sjukdom

Detta läkemedel får bara injiceras i placket i din penis av läkare.

Penisfraktur (svällkroppsruptur) eller annan allvarlig skada i penis

Injektionen av Xiapex kan skada de rör i penis som kallas svällkroppar. Efter behandling med Xiapex kan en av dessa svällkroppar brista under en erektion. Detta kallas svällkroppsruptur eller penisfraktur. Efter behandling med Xiapex kan också blodkärl i penis brista, vilket leder till att blod ansamlas under huden (kallas hematom).

Symtom på penisfraktur (svällkroppsruptur) eller annan allvarlig skada i penis kan vara:

- ett knakande ljud eller en knakande förnimmelse i en erigerad penis
- plötslig förlust av förmågan att hålla kvar en erektion
- smärta i penis
- lila blåmärke och svullnad av penis
- svårigheter att urinera eller blod i urinen

Kontakta omedelbart läkare om du upplever något av de symtom på penisfraktur eller allvarlig skada i penis som anges ovan, eftersom detta kan kräva kirurgiskt ingrepp.

Ha inte samlag eller någon annan sexuell aktivitet under minst 2 veckor efter den andra injektionen i en behandlingscykel med Xiapex och efter att eventuell smärta och svullnad har försvunnit.

Tala om för läkaren om du tidigare har fått eller funderar på att få Xiapex för behandling av en sjukdom som kallas Dupuytrens kontraktur. Vid denna sjukdom bildas en sträng i vävnaden i handflatan och gör att ett eller flera fingrar kröker sig in mot handflatan så att det inte går att räta ut dem.

Barn och ungdomar

Det finns ingen relevant användning av Xiapex för barn och ungdomar i åldern 0–18 år för behandling av Dupuytrens kontraktur eller Peyronies sjukdom.

Andra läkemedel och Xiapex

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta omfattar läkemedel som hjälper till att kontrollera normal koagulering av blodet (även kallat blodförtunnande medel eller antikoagulantia), antrakinonderivat, vissa antibiotika (tetracykliner och antracykliner/antrakinoloner) för behandling av infektioner. Det finns ingen känd påverkan (interaktion) vid samtidig användning av läkemedel mot erektil dysfunktion och behandling med Xiapex.

Graviditet och amning

Dupuytrens kontraktur

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du ges detta läkemedel.

Det finns ingen erfarenhet från användning av Xiapex av gravida kvinnor, därför rekommenderas inte användning av Xiapex vid graviditet. Behandlingen bör skjutas upp till efter graviditeten.

Det finns ingen erfarenhet från användning av Xiapex av ammande kvinnor och därför rekommenderas inte användning av Xiapex under amning.

Peyronies sjukdom

Denna sjukdom drabbar inte kvinnor.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du upplever yrsel, domning, förändrade förmågor och huvudvärk omedelbart efter en injektion med Xiapex måste du undvika eventuella farliga sysslor som att köra bil, motorcykel och använda maskiner tills dessa effekter har gått över eller du får klartecken av din läkare.

Svullnad och smärta kan försämra funktionen av den behandlade handen vid Dupuytrens sjukdom.

Xiapex innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur Xiapex används

Behandling får endast ges av läkare som har fått lämplig utbildning i korrekt användning av Xiapex och som har erfarenhet av behandling av Dupuytrens kontraktur eller Peyronies sjukdom.

Du kommer att få Xiapex som en injektion direkt i det område som orsakar att ditt finger/din penis kröks (intralesionell injektion). Din läkare kommer att ge alla injektioner av Xiapex.

Rekommenderad dos av ditt ordinerade läkemedel är 0,58 mg.

- **Dupuytren's kontraktur**

Den sammanlagda injektionsvolymen beror på vilken led som ska behandlas. Din läkare kommer att noggrant välja det område där kollagensträngen är mest åtkomlig och lägga injektionen just där.

Efter injektionen kommer du att få handen omlagd med ett förband. Du måste hålla det behandlade fingret i stillhet under en dag. För vissa patienter kan fingret räta ut sig av sig själv. Såvida inte din läkare har sagt annat ska du inte böja eller sträcka fingrarna på den injicerade handen. Du ska inte vid något tillfälle själv försöka påverka den injicerade strängen. Håll den injicerade handen i högläge så mycket som möjligt tills dagen efter fingersträckningsproceduren.

Din läkare kommer att be dig komma tillbaka cirka 24-72 timmar efter injektionen för att försöka att sträcka på fingret för att räta ut det. Efter fingersträckningsproceduren kommer du att få en skena som du ska bära nattetid i upp till 4 månader.

Om ditt finger fortfarande inte kan rätas ut vid ett uppföljningsbesök hos din läkare kan du behöva ytterligare behandling med Xiapex som i så fall kan ges omkring 4 veckor efter den första behandlingen. Injektion och fingersträckningsproceduren kan upprepas upp till 3 gånger per sträng med omkring 4 veckors mellanrum. Injektioner i upp till två strängar eller två påverkade leder i samma hand kan administreras under ett behandlingsbesök. Om sjukdomen har orsakat flera kontrakturer kan ytterligare strängar behandlas vid andra behandlingsbesök med omkring 4 veckors mellanrum, enligt läkarens beslut.

Fråga läkaren om när du kan börja med dina vanliga aktiviteter igen efter behandlingen med Xiapex. Du bör undvika ansträngande aktiviteter med fingrarna tills du får andra anvisningar av din läkare. Läkaren kan komma att rekommendera att du utför en sekvens av fingerböjningar och töjningsövningar flertalet gånger per dag under flera månader.

Erfarenheter från kliniska studier med Xiapex är för närvarande begränsade till upp till 3 injektioner per sträng och upp till 8 injektioner sammanlagt i båda händerna.

- **Peyronies sjukdom**

Din läkare kommer att injicera Xiapex i det plack som gör att din penis kröks.

- Xiapex ges som del i en behandlingscykel. I varje behandlingscykel kommer du att få en injektion av Xiapex följt av en andra injektion en annan dag (1 till 3 dagar senare).
- Efter varje injektion av Xiapex kan du få ett förband på din penis. Läkaren kommer att tala om när du ska ta av förbandet.
- En till tre dagar efter den andra injektionen av Xiapex i en behandlingscykel kommer du att behöva komma tillbaka till läkaren för en manuell behandling som hjälper till att sträcka och räta ut din penis. Läkaren talar om för dig när du ska komma tillbaka för detta.
- Läkaren kommer att visa dig hur du varsamt ska sträcka och räta ut din penis på rätt sätt. För mer information, se ”Anvisningar om hur du varsamt sträcker din penis” och ”Anvisningar om hur du varsamt rätar ut din penis” i slutet av bipacksedeln.
- **Du ska bara sträcka din penis varsamt när du inte har en erektion.** Du ska varsamt sträcka din penis 3 gånger om dagen i 6 veckor efter varje behandlingscykel.
- **Du ska bara räta ut din penis om du har en erektion som uppstår utan någon sexuell aktivitet (spontan erektion).** Du ska varsamt räta ut din penis 1 gång om dagen i 6 veckor efter varje behandlingscykel.
- Läkaren kommer att tala om när du kan återuppta sexuell aktivitet efter varje behandlingscykel.
- Läkaren kommer också att tala om när du ska komma tillbaka om du behöver fler behandlingscykler.

Erfarenheter från kliniska studier med Xiapex är för närvarande begränsade till 4 behandlingscykler under vilka sammanlagt 8 injektioner kan administreras i det plack som orsakar krökningen.

Tala omedelbart om för läkaren om du har svårt att sträcka eller räta ut din penis eller om du har ont eller några andra problem.

Om du fått för stor mängd av Xiapex

Eftersom detta läkemedel administreras av din läkare är det inte troligt att du kommer att få en felaktig dos. I det osannolika fall att din läkare skulle ge dig en högre dos än den rekommenderade, kan du uppleva en förhöjd svårighetsgrad av de möjliga biverkningar som anges i avsnitt 4 "Eventuella biverkningar".

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergisk reaktion

Allvarlig allergisk reaktion har rapporterats som mindre vanlig (1 fall). Kontakta omedelbart läkare om du märker några tecken eller symtom på en allvarlig allergisk reaktion, t.ex. en utbredd hudrodnad eller ett utbrett hudutslag, svullnad, trångghetskänsla i svalget eller andningssvårigheter. **Du bör inte använda Xiapex** om du vet att du har haft en allvarlig allergisk reaktion mot kollagenas eller något av de andra innehållsämnen.

- **Dupuytren's kontraktur**

De flesta av de biverkningar som uppträdde i de kliniska studierna var lindriga eller medelsvåra samt begränsade till den behandlade handen.

Följande biverkningar har observerats med Xiapex injicerat i upp till två strängar eller leder per behandlingsbesök:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- reaktioner vid injektionsstället, t.ex. blödningar, smärta, svullnad, ömhet och blåmärken
- klåda i handen
- smärta i hand, handled eller arm
- svullna eller förstörade körtlar nära armbågen eller i armhålan
- svullnad i hand eller arm

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- reaktioner vid injektionsstället, t.ex. smärta, värme, svullnad, en eller flera blåsor, hudrodnad och/eller hudutslag
- hudskada vid injektionsstället
- hudskada, blodblåsa
- smärtande körtlar nära armbågarna eller i armhålan
- svullnad och smärta i leder
- brännande känsla, partiell känselörlust, stickande känsla eller domning
- yrsel, huvudvärk, illamående
- ökad svettning

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- senruptur, ligamentskada
- låg nivå av trombocyter
- svullna ögonlock
- allergisk reaktion
- kronisk smärta

- obehag, skada, förlamning i lem
 - tremor/darrningar, ökad känslighet för stimuli
 - svimning
 - kräkningar, diarré, smärta i övre delen av buken
 - utslag, eksem
 - stelhet, knakande leder
 - muskelspasmer, muskelsvaghet, muskuloskeletal stelhet eller obehag
 - smärta i ljumske, axel, bröstvägg eller nacke
 - svullnad
 - feber, allmän smärta, obehag, trötthet, värmekänsla, olustkänsla, influensaliknande symtom
 - köldkänslighet i de behandlade fingrarna
 - reaktioner vid injektionsstället, däribland flagande hud, missfärgad hud, infektion, smärta, stram hud, domning, irritation eller knutor, sårskorpa, sår
 - ökade nivåer av leverenzym
 - upphetsning, förvirring, irritabilitet, rastlöshet, sömnsvårigheter
 - andfåddhet, hyperventilation
 - inflammation i lymfkörtlar (lymfadenit), inflammation i lymfkärl (lymfangit) som leder till att huden rodnar, blir öm, varm och svullen, vanligen åtföljt av röda strimmor och förstörade lymfkörtlar.
- **Peyronies sjukdom**

Penisfraktur (svällkroppsruptur) eller annan allvarlig skada på penis

Penisfraktur (svällkroppsruptur) eller annan allvarlig skada på penis har inträffat i sällsynta fall.

Kontakta omedelbart läkare om du upplever något av symtomen på penisfraktur eller annan allvarlig skada i penis, vilka är följande:

ett knakande ljud eller en knakande förnimmelse i en erigerad penis, plötslig förlust av förmågan att hålla kvar en erektion, smärta i penis, lila blåmärke och svullnad av penis, svårigheter att urinera eller blod i urinen, en blodansamling under huden vid injektionsstället.

De flesta biverkningar som uppträdde i de kliniska studierna var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad och de flesta gick över inom 2 veckor efter injektionen.

Följande biverkningar har observerats med Xiapex:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- blåmärken eller svullnad av penis och smärta i penis
- en liten blodansamling under huden vid injektionsstället

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- reaktioner vid injektionsstället, t.ex. en blåsa, svullnad, klåda eller ett hårt upphöjt område under huden
- smärta vid injektionsstället och ovanför penis
- blåsa eller rodnad/missfärgning av penis
- genital klåda
- smärtsam erektion, smärta vid samlag och erektil dysfunktion

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- smärtande och svullna lymfknotor
- ökat antal vita blodkroppar
- snabb hjärtrytm
- öronringningar
- svullen buk
- förstoppning
- värmekänsla

- utslag vid injektionsstället
- feber
- svaghet
- frossa
- influensaliknande sjukdom
- utsöndring från en blåsa på penis
- ömhet
- allergisk reaktion
- svampinfektion i huden
- infektion
- övre luftvägsinfektion
- hudbristning
- öppet sår
- ansamling av blod utanför ett blodkärl på pungen
- ledeskada
- knakande ljud/förnimmelse som tyder på penisfraktur
- förhöjt blodsocker
- förhöjt blodtryck
- vätskeretention
- ryggvärk
- smärta och obehag i lumsken
- förtjockning nära ligamentet vid penisroten
- ömhet i ligamentet vid penisroten
- huvudvärk
- yrsel
- obehaglig smak
- onormal förnimmelse
- brännande känsla
- ökad/minskad känslighet för sinnesstimuli
- onormala drömmar
- depression
- undvikande av sex
- smärtsam/ökad urinering
- ärrvävnad i penis
- rubbning i penis
- försämring av Peyronies sjukdom
- sexuell dysfunktion
- rodnad, svullnad och smärta i pungen
- genitalt obehag och blåmärken
- bäckensmärta
- minskad penisstorlek
- blodproppsbildning i penisvenen
- hosta
- litet inflammationsområde
- nattliga svettningar
- ömhet i huden på penis
- hudutslag som orsakar rodnad
- hudproblem/-irritation
- ansamling av blod utanför blodkärlen
- blåmärken
- sjukdom i lymfkärlen
- yttlig veninflammation

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xiapex ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Läkaren ska inte använda detta läkemedel efter det utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp vid 2°C-8°C. Får ej frysas.

Produkten bör användas omedelbart efter spädning. Utspädd Xiapex kan förvaras vid rumstemperatur (20°C – 25°C) i upp till en timme eller i kylskåp 2°C – 8°C i upp till 4 timmar före administrering. Om den utspädda lösningen är kyld måste den ges tid att återta rumstemperatur (20°C – 25°C) i omkring 15 minuter före användning.

Xiapex ska inte användas om den utspädda lösningen är missfärgad eller innehåller partiklar. Lösningen ska vara klar och färglös och inte innehålla klumpar, flakor eller partiklar.

Läkaren eller kliniken ombesörjer förvaring, hantering och kassering av Xiapex. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kollagenas från *clostridium histolyticum*. Varje injektionsflaska med Xiapex innehåller 0,9 mg kollagenas från *clostridium histolyticum*.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, trometamol och saltsyra 2,4 % (viktprocent) (för pH-justering).
- Spädningsvätskan innehåller kalciumkloriddihydrat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xiapex-pulvret är ett pulver och vätska till injektionsvätska lösning. Det vita frystorkade pulvret tillhandahålls i en klar injektionsflaska av glas (3 ml, typ I-glas) med gummipropp, aluminiumförsegling och snäpplock av plast.

Spädningsvätskan som ska användas för att lösa upp pulvret är en klar, färglös vätska. 3 ml spädningsvätska tillhandahålls i en klar injektionsflaska av glas (5 ml, typ I-glas) med gummipropp, aluminiumförsegling och snäpplock av plast.

Xiapex levereras i en förpackning med 1 injektionsflaska med Xiapex-pulver och 1 injektionsflaska med spädningsvätska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande information är endast avsedd för patienter med Peyronies sjukdom:

Anvisningar om hur du varsamt sträcker din penis

Sträck din penis varsamt 3 gånger om dagen. Sträck bara penis om den inte är hård (erigerad).

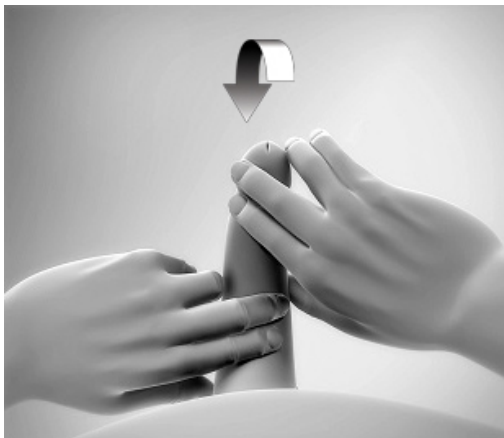
- Håll i ollonet med ena handens fingrar. Håll penisroten med andra handens fingrar (se bilden nedan).
- Dra varsamt ut penis från kroppen till dess fulla längd och håll kvar sträckningen i 30 sekunder.
- Släpp ollonet och låt din penis återgå till sin normala längd.



Anvisningar om hur du varsamt rätar ut din penis

Räta ut din penis varsamt en gång om dagen. Räta bara ut din penis om du får en erektion utan någon sexuell aktivitet (spontan erektion). Det ska inte göra ont eller kännas obehagligt när du böjer penis.

- Håll penis med ena handen. Använd andra handen till att varsamt böja penis i motsatt riktning mot krökningen (se bilden nedan). Håll kvar penis i denna uträtade position i 30 sekunder och släpp sedan.



Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Anvisningar om användning och hantering

Dupuytrens kontraktur

1. Beredning – rekonstituering

Injektionsflaskan med Xiapex och injektionsflaskan med spädningsvätska för rekonstituering av lösning för injektion måste förvaras kallt.

1. Före användning ska injektionsflaskan som innehåller det frystorkade pulvret med Xiapex och injektionsflaskan som innehåller spädningsvätska för rekonstituering tas ut ur kylskåpet och de två injektionsflaskorna ska stå framme i rumstemperatur i minst 15 minuter men inte längre än 60 minuter. Inspektera injektionsflaskan innehållande Xiapex visuellt. Kakan av frystorkat pulver ska vara intakt och vit till färgen.
2. Bekräfta vilken typ av led som ska behandlas (metakarpofalangealled (MCP) eller proximal interfalangealled (PIP)) eftersom volymen spädningsvätska som krävs för rekonstitueringen är beroende av ledtyp (PIP-leder kräver mindre injektionsvolym).
3. Ta av snäpplocken från båda injektionsflaskorna och torka med aseptisk teknik av gummiproppen och de omgivande ytorna på injektionsflaskan med Xiapex och injektionsflaskan med spädningsvätska för rekonstituering med steril alkohol (inga andra antiseptika får användas).
4. Använd enbart den medföljande spädningsvätskan för rekonstituering. Spädningsvätskan innehåller kalcium som krävs för aktiviteten hos Xiapex.
5. Använd en 1 ml steril spruta med 0,01 ml gradering med en kanyl i storleken 12-13 mm (27 G) (medföljer ej) för att dra upp rätt volym av den medföljande spädningsvätskan:
 - **0,39 ml spädningsvätska för strängar som påverkar en MCP-led vid Dupuytrens kontraktur**
 - **0,31 ml spädningsvätska för strängar som påverkar en PIP-led vid Dupuytrens kontraktur**
6. Injicera spädningsvätskan långsamt längs sidorna på injektionsflaskan med det frystorkade Xiapex-pulvret. Vänd inte på injektionsflaskan och skaka inte lösningen. Roter lösningen långsamt för att säkerställa att allt frystorkat pulver har lösts upp.
7. Den rekonstituerade Xiapex-lösningen kan förvaras vid rumstemperatur (20 °C-25 °C) i upp till en timme eller i kylskåp 2 °C-8 °C i upp till 4 timmar före administrering. Om den rekonstituerade Xiapex-lösningen är kyld måste den ges tid att återta rumstemperatur i omkring 15 minuter före användning.
8. Kassera sprutan och kanylen som användes för rekonstitueringen och injektionsflaskan som innehöll spädningsvätskan.
9. Vid administrering av två injektioner i samma hand under ett behandlingsbesök, använd en ny spruta och en separat injektionsflaska av beredd lösning (innehållande 0,58 mg av Xiapex) för den andra injektionen. Upprepa steg 1 till 8.

2. Identifiering av behandlingsområdet

1. Bekräfta behandlingsområdet före varje behandlingscykel enligt följande:
Bekräfta vilken typ av led som ska behandlas metakarpofalangealled (MCP) eller proximal interfalangealled (PIP) eftersom volymen spädningvätska som krävs för rekonstruktionen är beroende av ledtyp (PIP-leder kräver mindre injektionsvolym).

3. Injiceringsprocedur

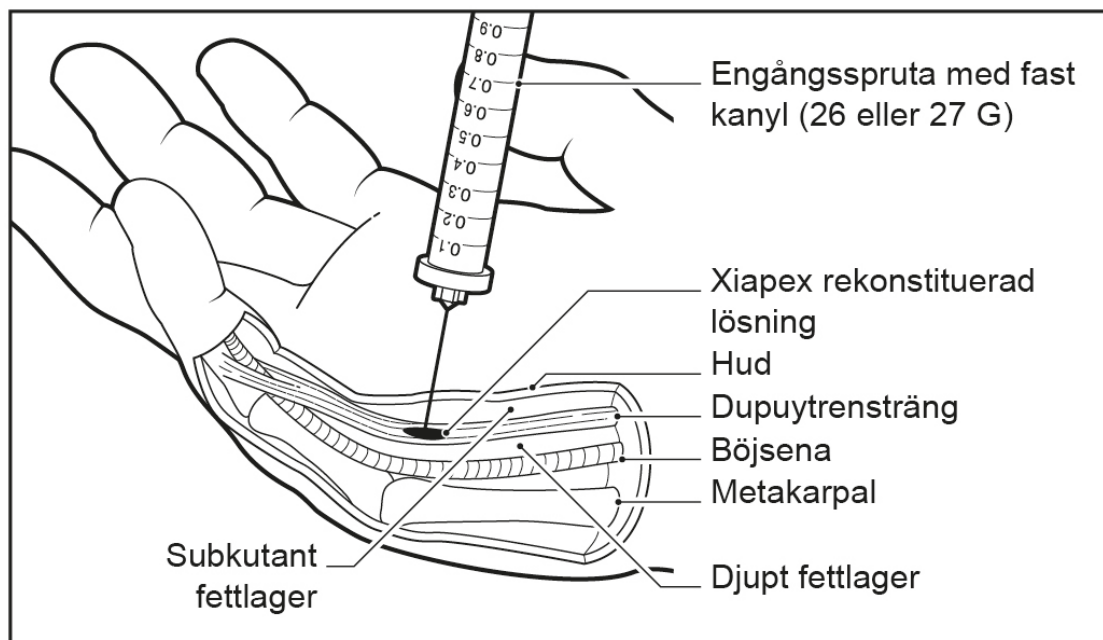
Administrering av lokalt anestetikum före injektionen av Xiapex rekommenderas inte eftersom detta kan inverka på placeringen av injektionen.

1. Den rekonstruerade lösningen av Xiapex måste vara klar. Lösningen ska inspekteras visuellt för att kunna upptäcka eventuella partiklar och missfärgningar före administrering. Om lösningen innehåller partiklar, är grumlig eller missfärgad ska den inte injiceras.
2. Identifiera strängen som ska injiceras. Det valda injektionsstället måste vara där den kontraherade strängen är maximalt separerad från de underliggande böjsenorna och där huden inte ligger direkt mot strängen.
3. Vid administrering av två injektioner i samma hand under ett behandlingsbesök, börja med det påverkade fingret i handens mest ulnara del och fortsätt mot den radiale delen (t.ex. femte fingret till pekfingret). Börja i respektive finger med den påverkade leden i fingrets mest proximala del och fortsätt mot den distala delen (t.ex. MP till PIP). Följ steg 4-10 för varje injektion.
4. Applicera ett antiseptikum på injektionsstället och låt huden torka.
5. Använd en ny steril spruta med 0,01 ml gradering och en fast kanyl med storleken 12 eller 13 mm (26 eller 27 G) (medföljer ej) och dra upp erforderlig **volym av den rekonstruerade lösningen** för injektion:
 - **0,25 ml rekonstruerad Xiapex för strängar som påverkar en MCP-led eller**
 - **0,20 ml rekonstruerad Xiapex för strängar som påverkar en PIP-led**
6. Var försiktig med strängar i närheten av PIP-ledens böjveck. Vid injektion i en sträng som påverkar lillfingrets PIP-led måste man vara noggrann med att injicera så nära palmara fingervecken som möjligt och inte djupare än 2–3 mm. För PIP-leder bör man inte lägga injektionen mer än 4 mm distalt om palmara fingervecken.
7. Använd din icke-dominanta hand för att hålla fast patientens hand som ska behandlas samtidigt som du sträcker ut strängen något. Använd din dominanta hand för att föra in kanylen i strängen. Var noga med att hålla kanylen inom strängen. Kanylspetsen får inte passera ut på andra sidan strängen då det finns en risk att injektionen med Xiapex hamnar i annan vävnad än i strängen. Om det efter placering av kanylen i strängen finns misstanke om att kanylspetsen kommit in i böjsenan kan man passivt röra distala interfalangeala leden (DIP-leden). Om misstanke finns att kanylen är placerad i en sena eller om patienten upplever parestesi skall kanylen backas och föras in i strängen vid ett annat ställe. Om kanylen sitter korrekt placerad kommer du att märka ett visst motstånd under injiceringen. Figur 1 nedan innehåller en illustration av injiceringstekniken.
8. När du har bekräftat att kanylen är korrekt placerad i strängen injicerar du omkring en tredjedel av dosen.
9. Därefter drar du ut kanylspetsen från strängen – kanylspetsen ska dock hela tiden vara kvar under huden – och för in den ett litet stycke (omkring 2–3 mm) distalt om den första injektionen i strängen och där injicera ytterligare en tredjedel av dosen.

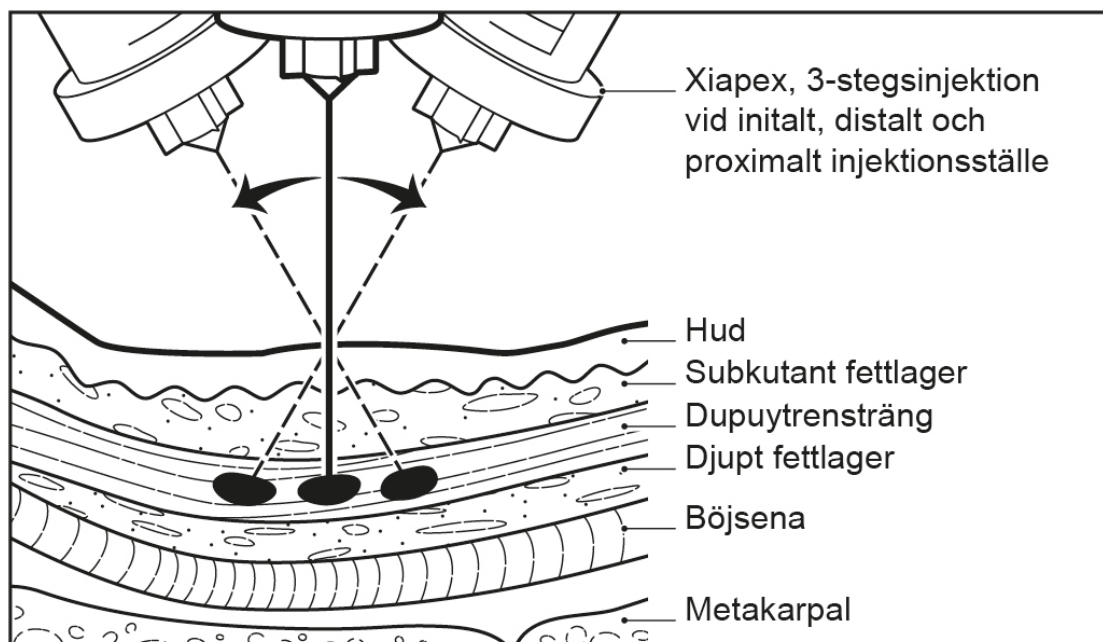
10. Fortsätt att hålla kanylspetsen under huden, dra ut den från strängen och för nu in den ett litet stycke (omkring 2–3 mm) proximalt om den första injektionen i strängen och injicera den sista tredjedelen av dosen (se figur 2).

Figur 1 och 2 nedan är enbart avsedda som illustrationer och är inte nödvändigtvis representativa för de exakta positionerna av de anatomiska strukturerna hos en specifik patient.

Figur 1: Illustration av injiceringstekniken



Figur 2: Trestegsinjektion av Xiapex i strängen



11. Lägg om den behandlade handen med en mjuk, voluminös gasbinda.
12. Kassera den oanvända delen av den rekonstituerade lösningen och spädningsvätskan efter injektionen. Injektionsflaskor med oanvänd rekonstituerad lösning eller spädningsvätska får inte lagras, samlas ihop eller användas.

13. Patienten ska instrueras att:
- inte böja eller sträcka fingrarna tills fingerextensionsproceduren är slutförd eftersom detta kan öka extravaseringen av Xiapex ut från strängen
 - inte vid något tillfälle själv försöka att rupturera den injicerade strängen
 - hålla den injicerade handen i högläge så mycket som möjligt tills dagen efter fingerextensionsproceduren
 - omedelbart kontakta läkaren om det uppstår tecken på infektion (t.ex. feber, frossa, ökad rodnad eller ödem) eller svårigheter att böja fingret efter att svullnaden har gått ner (symtom på senruptur)
 - återkomma till läkaren cirka 24-72 timmar efter varje injektion för undersökning av den injicerade handen och en eventuell fingerextensionsprocedur för få strängen att rupturera.

4. Fingerextensionsproceduren

1. Vid uppföljningsbesöket cirka 24-72 timmar efter injektionen ska du fastställa om kontrakturen finns kvar. Om strängkontrakturen kvarstår bör man utföra en passiv fingerextensionsprocedur för att försöka få strängen att rupturera.
2. Om strängar i två påverkade leder i ett finger har behandlats, utför fingerextensionsproceduren i den sträng som påverkar MCP-leden innan proceduren utförs på strängen som påverkar PIP-leden.
3. Lokal anestesi kan vid behov användas under fingerextensionsproceduren.
4. Låt patientens hand ligga böjd och applicera en medelstark sträckning av den injicerade strängen genom att sträcka fingret under omkring 10–20 sekunder. För strängar som påverkar PIP-leden bör fingerextensionsproceduren utföras med MCP-leden i böjt läge.
5. Om den första fingerextensionsproceduren inte resulterar i att strängen rupturerar kan man utföra ett andra och ett tredje försök med 5–10 minuters mellanrum. Man bör inte utföra fler än tre försök per påverkad led att få en sträng att rupturera.
6. Om strängen inte har rupturerats efter tre extensionsförsök per sträng bör man planera in ett uppföljningsbesök omkring 4 veckor efter injektionen. Om den kontrakterade strängen kvarstår vid ett efterföljande besök kan ytterligare en injektion och fingerextensionsprocedur utföras.
7. Efter fingerextensionsprocedur(er) och efter att patienten har försetts med en skena (med den behandlade leden i maximal töjning) ska patienten instrueras att:
 - inte utföra ansträngande sysslor med den injicerade handen tills han/hon får klartecken att göra detta
 - bära skenan på natten i upp till 4 månader
 - utföra en sekvens av fingerböjningar och töjningsövningar flertalet gånger per dag under flera månader.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Anvisningar om användning och hantering

Peyronies sjukdom

1. Beredning – rekonstituering

Injektionsflaskan med Xiapex och injektionsflaskan med spädningsvätska för rekonstituering av lösning för injektion måste förvaras kallt.

- a) Före användning ska injektionsflaskan som innehåller det frystorkade pulvret med Xiapex och injektionsflaskan som innehåller spädningsvätska för rekonstituering tas ut ur kylskåpet och de två injektionsflaskorna ska stå framme i rumstemperatur i minst 15 minuter men inte längre än 60 minuter. Inspektera injektionsflaskan innehållande Xiapex visuellt. Kakan av frystorkat pulver ska vara intakt och vit till färgen.
- b) Ta av snäpplocken från båda injektionsflaskorna och torka med aseptisk teknik av gummiproppen och de omgivande ytorna på injektionsflaskan med Xiapex och injektionsflaskan med spädningsvätska för rekonstituering med steril alkohol (inga andra antiseptika får användas).
- c) Använd enbart den medföljande spädningsvätskan för rekonstituering. Spädningsvätskan innehåller kalcium som krävs för aktiviteten hos Xiapex.
- d) Använd en 1 ml steril spruta med 0,01 ml gradering med en kanyl i storleken 12-13 mm (27 G) (medföljer ej) för att dra upp rätt volym av den medföljande spädningsvätskan:
 - **0,39 ml spädningsvätska för det penila placket vid Peyronies sjukdom**
- e) Injicera spädningsvätskan långsamt längs sidorna på injektionsflaskan med det frystorkade Xiapex-pulvret. Vänd inte på injektionsflaskan och skaka inte lösningen. Roter lösningen långsamt för att säkerställa att allt frystorkat pulver har lösts upp.
- f) Den rekonstituerade Xiapex-lösningen kan förvaras vid rumstemperatur (20 °C-25 °C) i upp till en timme eller i kylskåp 2 °C-8 °C i upp till 4 timmar före administrering. Om den rekonstituerade Xiapex-lösningen är kyld måste den ges tid att återta rumstemperatur i omkring 15 minuter före användning.
- g) Kassera sprutan och kanylen som användes för rekonstitueringen och injektionsflaskan som innehöll spädningsvätskan.

2. Identifiering av behandlingsområdet

- a) Identifiera behandlingsområdet före varje behandlingscykel på följande sätt:
 - Inducera erektion av penis.
 - Lokalisera placket vid den punkt där krökningen av penis är störst (eller fokalpunkt).
 - Markera punkten med en kirurgisk märkpenna. Detta indikerar målområdet i placket för deponering av Xiapex.

3. Injiceringsprocedur

- a) Den rekonstituerade lösningen av Xiapex måste vara klar. Lösningen ska inspekteras visuellt för att kunna upptäcka eventuella partiklar och missfärgningar före administrering. Om lösningen innehåller partiklar, är grumlig eller missfärgad ska den inte injiceras.

- b) Applicera ett antiseptikum på injektionsstället och låt huden torka.
- c) Administrera lämpligt lokalanestetikum om så önskas.
- d) Använd en ny spruta med 0,01 ml gradering och en fast kanyl i storleken 12 eller 13 mm (27 G) (medföljer ej) för att dra upp en volym på **0,25 ml rekonstituerad lösning (innehållande 0,58 mg Xiapex)**.
- e) Penis ska vara slapp innan Xiapex injiceras. Placera kanylspetsen på sidan av målplacket i linje med punkten där krökningen är som störst. Rikta kanylen så att den går in i placket från sidan, **INTE** nedåt eller i rät vinkel mot corpora cavernosum.
- f) Stick in och för nålen transversellt genom plackets bredd mot plackets motsatta sida utan att passera det helt. Testa och bekräfta att kanylen är i rätt position genom att omsorgsfullt notera motstånd vid minimalt tryck på sprutkolven.
- g) Starta injektionen med kanylspetsen placerad i placket och injicera läkemedlet långsamt i placket med ett stadigt tryck på kolven. Dra ut kanylen långsamt så att hela dosen deponeras längs kanylens bana i placket. För plack som endast är några millimeter breda kan den sträcka som kanylen dras ut vara mycket kort. Målet är alltid att deponera hela dosen inom placket.
- h) Tryck försiktigt mot injektionsstället när nålen har dragits ut. Sätt på förband vid behov.
- i) Kassera den överblivna volymen rekonstituerad lösning och spädningsvätska efter varje injektion. Spara inte, slå inte ihop och använd inte några injektionsflaskor som innehåller överbliven rekonstituerad lösning eller spädningsvätska.
- j) Den andra injektionen i behandlingscykeln ska ges cirka 2 till 3 mm från den första injektionen.

4. Penismodelleringsprocedur

Penismodellering bidrar till att minska kurvaturdeformiteten och rätta ut penisskafet. Vid uppföljningsbesöket 1 till 3 dagar efter den andra injektionen i varje behandlingscykel ska du utföra en penismodelleringsprocedur (enligt beskrivningen nedan) på penis i slappt tillstånd för att sträcka och förlänga det behandlade placket som Xiapex har rupturerat:

- Administrera lämpligt lokalanestetikum om så önskas.
- Ta på handskar och fatta tag om placket eller den förhårdnade delen av den slappa penis med båda händerna cirka 1 cm proximalt och distalt om injektionsstället. Undvik direkt tryck på injektionsstället.
- Använd målplacket som hävstångsstöd och använd båda händerna till att utöva ett stadigt tryck för att sträcka och förlänga penis. Målet är att gradvis skapa en krökning i motsatt riktning mot patientens peniskurvatur genom att sträcka placket till dess att måttligt motstånd möts. Håll kvar trycket i 30 sekunder och släpp sedan.
- Efter 30 sekunders vilopaus upprepas penismodelleringstekniken till dess att totalt 3 modelleringsförsök har utförts under 30 sekunder per försök.

Patienten ska sedan instrueras att utföra penismodellering i hemmet varje dag under 6-veckorsperioden efter läkarbesöket för penismodellering i varje behandlingscykel, i enlighet med de detaljerade anvisningarna i bipacksedeln.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten för kollagenas från *clostridium histolyticum* (behandling av Dupuytren's kontraktur och behandling av Peyronies sjukdom) är CHMP:s slutsatser följande:

Innehavaren av godkännandet för försäljning inlämnade med denna PSUR en kumulativ granskning av rapporterade fall av köldintolerans som täcker denna PSUR-period. Sammanlagt rapporterades 5 fall av temperaturintolerans, 5 fall av perifer kyla, 3 fall av perifer kärlsjukdom och 5 fall av Raynauds fenomen. Två av dessa fall hade en positiv dechallenge, 8 fall hade en negativ dechallenge/kvarstående symtom och för 8 fall är utfallet okänt. Av tillgänglig information framgår att de fingrar som behandlats påverkas och att de som reaktion på kallt väder blir vita och/eller kalla. Fenomenet utvecklades i några fall flera månader efter injektionen. Utveckling av perifer kyla kan emellertid betraktas som en allvarlig biverkning som påverkar arbetsförmågan hos vissa patienter. Symtomen kan inkludera smärta, förändrad känsel eller färgförändringar och kan orsaka funktionsnedsättande morbiditet som påverkar patienternas liv. Detta är också känt i samband med fasciotomi och kan förekomma efter kirurgiska ingrepp i eller trauman mot de övre extremiteterna. I litteraturen rapporteras dessutom två fall med nydebuterad köldintolerans efter behandling av Dupuytren's kontraktur med kollagenas från *clostridium histolyticum*. Patofysiologin för köldkänslighet i form av ett symtomkomplex som uppstår efter skador är inte klarlagd och hittills finns det inga kända terapier som kan förebygga utvecklingen av syndromet eller behandla det. Symtomen tenderar att antingen försvinna eller förvärras med tiden. Baserat på tillgänglig evidens drog PRAC slutsatsen att ”köldintolerans i de behandlade fingrarna” ska läggas till som en ny biverkning med frekvensen ”mindre vanliga” i produktresuméns avsnitt 4.8 och i bipacksedelns avsnitt 4.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för kollagenas från *clostridium histolyticum* (behandling av Dupuytren's kontraktur och behandling av Peyronies sjukdom) anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller kollagenas från *clostridium histolyticum* (behandling av Dupuytren's kontraktur och behandling av Peyronies sjukdom) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning ändras.