

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χίαρεχ 0,9 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 0,9 mg κολλαγενάσης από *clostridium histolyticum**.

*Ένα σκεύασμα δύο ενζύμων κολλαγενάσης που συνεκφράζονται και παράγονται με αναερόβια ζύμωση από ένα φαινοτυπικά επιλεγμένο στέλεχος του βακτηρίου *Clostridium histolyticum*.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Νάτριο εγγερόμενο ανά άρθρωση στη θεραπεία της σύσπασης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren):

Μετακαρπιοφαλαγγικές (ΜΚΦ) αρθρώσεις: 0,9 mg.

Εγγύς μεσοφαλαγγικές (ΕΜΦ) αρθρώσεις: 0,7 mg.

Νάτριο εγγερόμενο ανά πλάκα στη θεραπεία της νόσου του Peyronie: 0,9 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Η κόνις είναι λευκή λυοφιλοποιημένη.

Ο διαλύτης είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Χίαρεχ ενδείκνυται για:

- Τη θεραπεία της σύσπασης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) σε ενήλικες ασθενείς με ψηλαφητή χορδή.
- Τη θεραπεία ενηλίκων ανδρών με νόσο του Peyronie με ψηλαφητή πλάκα και παραμόρφωση καμπύλωσης τουλάχιστον 30 μοιρών κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)

Το Χίαρεχ πρέπει να χορηγείται από γιατρό κατάλληλα εκπαιδευμένο στην ορθή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και με πείρα στη διάγνωση και θεραπεία της νόσου του Dupuytren.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Χίαρεχ είναι 0,58 mg ανά ένεση σε κάθε ψηλαφητή ρικνωμένη χορδή. Ο όγκος του διαλύτη που απαιτείται και ο όγκος του ανασυσταθέντος Χίαρεχ που θα χορηγηθεί στη ρικνωμένη χορδή διαφέρει ανάλογα με τον τύπο άρθρωσης που υποβάλλεται σε θεραπεία (για τις οδηγίες ανασύστασης, βλ. παράγραφο 6.6, Πίνακα 14).

- Για χορδές που επηρεάζουν τις ΜΚΦ αρθρώσεις, κάθε δόση χορηγείται σε ενέσιμο όγκο 0,25 ml.
- Για χορδές που επηρεάζουν τις ΕΜΦ αρθρώσεις, κάθε δόση χορηγείται σε ενέσιμο όγκο 0,20 ml.

Ενέσεις σε έως δύο χορδές ή δύο επηρεαζόμενες αρθρώσεις στο ίδιο χέρι μπορούν να χορηγηθούν σύμφωνα με τη διαδικασία ένεσης κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης θεραπείας. Μπορεί να χορηγηθεί ένεση σε δύο ψηλαφητές χορδές που επηρεάζουν δύο αρθρώσεις ή να χορηγηθεί ένεση σε δύο σημεία σε μία ψηλαφητή χορδή που επηρεάζει δύο αρθρώσεις στο ίδιο δάκτυλο, κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης θεραπείας. Κάθε ένεση περιέχει μια δόση 0,58 mg. Εάν η νόσος έχει προκαλέσει πολλαπλές συσπάσεις, πρόσθετες χορδές μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία σε άλλες επισκέψεις θεραπείας σε απόσταση 4 εβδομάδων.

Περίπου 24-72 ώρες μετά την ένεση, μπορεί να ακολουθηθεί μια διαδικασία έκτασης των δακτύλων, ανάλογα με τις ανάγκες, για τη διευκόλυνση της διάσπασης της χορδής. Αν δεν επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, η ένεση και οι διαδικασίες έκτασης των δακτύλων μπορούν να επαναληφθούν μετά από περίπου 4 εβδομάδες. Οι ενέσεις μπορούν να χορηγηθούν και οι διαδικασίες έκτασης των δακτύλων να επαναληφθούν έως και 3 φορές ανά χορδή ανά διαστήματα των 4 εβδομάδων περίπου.

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες με το Χίαρεχ προς το παρόν περιορίζεται σε έως 3 ενέσεις ανά χορδή και έως 8 ενέσεις συνολικά.

Νόσος του Peyronie

Το Χίαρεχ πρέπει να χορηγείται από γιατρό κατάλληλα εκπαιδευμένο στην ορθή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και με πείρα στη διάγνωση και θεραπεία ανδρικών ουρολογικών παθήσεων. Ασθενείς με καμπύλωση του πέους >90° δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να συνιστάται η θεραπεία σε αυτήν την ομάδα.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Χίαρεχ είναι 0,58 mg ανά ένεση χορηγούμενη σε μια πλάκα του Peyronie. Ο όγκος του ανασυσταθέντος Χίαρεχ που θα χορηγηθεί στην πλάκα είναι 0,25 ml (για οδηγίες ανασύστασης, βλ. παράγραφο 6.6, Πίνακα 14). Εάν είναι παρούσες περισσότερες από μία πλάκα, η ένεση πρέπει να γίνει μόνο στην πλάκα που προκαλεί την παραμόρφωση καμπύλωσης.

Μια θεραπευτική αγωγή αποτελείται από ένα μέγιστο αριθμό 4 κύκλων θεραπείας. Κάθε κύκλος θεραπείας αποτελείται από δύο ενέσεις του Χίαρεχ και μία διαδικασία ρήξης της πλάκας (modeling) του πέους. Η δεύτερη ένεση του Χίαρεχ χορηγείται 1 έως 3 ημέρες μετά την πρώτη ένεση. Διαδικασία ρήξης της πλάκας του πέους πραγματοποιείται 1 έως 3 ημέρες μετά τη δεύτερη ένεση κάθε κύκλου θεραπείας. Το διάστημα μεταξύ των κύκλων θεραπείας είναι περίπου έξι εβδομάδες.

Ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένοι

Λόγω της έλλειψης ποσοτικά προσδιορίσιμης συστηματικής έκθεσης στο Χίαρεχ σε ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) και της ελάχιστης και βραχύβιας συστηματικής έκθεσης στο Χίαρεχ σε ασθενείς με νόσο του Peyronie, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεν παρατηρήθηκαν γενικές διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω της έλλειψης ποσοτικά προσδιορίσιμης συστηματικής έκθεσης στο Χίαρεχ σε ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) και της ελάχιστης και βραχύβιας συστηματικής έκθεσης στο Χίαρεχ σε ασθενείς με νόσο του Peyronie, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω της έλλειψης ποσοτικά προσδιορίσιμης συστηματικής έκθεσης στο Χίαρεχ σε ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) και της ελάχιστης και βραχύβιας συστηματικής έκθεσης στο Χίαρεχ σε ασθενείς με νόσο του Peyronie, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Χίαρεχ στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας 0-18 ετών για τη θεραπεία της σύσπασης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren).

Η νόσος του Peyronie εμφανίζεται αποκλειστικά σε ενήλικες άνδρες ασθενείς και ως εκ τούτου δεν υπάρχει σχετική χρήση του Χίαρεχ στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας 0-18 ετών για τη θεραπεία της νόσου του Peyronie.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοβλαβική χρήση.

Η ανασύσταση του Χίαρεχ πρέπει να γίνεται με τον παρεχόμενο διαλύτη και στον κατάλληλο όγκο του πριν από την ενδοβλαβική ένεση (βλ. παράγραφο 6.6).

Μια σύριγγα μίας χρήσης η οποία είναι βαθμονομημένη ανά 0,01 ml με μόνιμα προσαρτημένη βελόνα 27G, 12 ή 13 mm (δεν παρέχεται) πρέπει να χρησιμοποιείται για την αναρρόφηση του όγκου του ανασυσταμένου διαλύματος. Θα απομένει μια μικρή ποσότητα ανασυσταμένου διαλύματος στο φιαλίδιο.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)

Διαδικασία της ένεσης

Δε συνιστάται η χορήγηση τοπικού αναισθητικού φαρμακευτικού προϊόντος πριν από την ένεση του Χίαρεχ σε μια χορδή Dupuytren, καθώς μπορεί να εμποδίσει τη σωστή τοποθέτηση της ένεσης.

Η προς θεραπεία άρθρωση (μετακαρπιοφαλαγγική [ΜΚΦ] ή εγγύς μεσοφαλαγγική [ΕΜΦ]) πρέπει να επιβεβαιώνεται και ο όγκος του διαλύτη που απαιτείται για την ανασύσταση καθορίζεται από τον τύπο της άρθρωσης (η ΕΜΦ άρθρωση χρειάζεται μικρότερο ενέσιμο όγκο). Η διαδικασία της ένεσης περιγράφεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης και στο εκπαιδευτικό υλικό για τον γιατρό και πρέπει να ακολουθείται.

Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς:

- Να επισκέπτονται ξανά τον γιατρό τους περίπου 24–72 ώρες μετά την ένεση για να υποβληθούν σε εξέταση του χεριού στο οποίο έγινε η ένεση και διαδικασία έκτασης των δακτύλων προκειμένου να διαρρηχθεί η χορδή.
- Να μην κάμπτουν και να μην εκτείνουν τα δάκτυλα του χεριού στο οποίο έγινε η ένεση για να μειωθεί η εξαγγείωση του Χίαρεχ από τη χορδή έως την ολοκλήρωση της διαδικασίας έκτασης των δακτύλων.
- Να μην προσπαθήσουν να προκαλέσουν τη διάσπαση της χορδής στην οποία έγινε η ένεση με δικούς τους χειρισμούς σε οποιαδήποτε στιγμή.
- Να κρατούν το χέρι στο οποίο έγινε η ένεση ψηλά για όση περισσότερη ώρα γίνεται έως την επόμενη ημέρα μετά τη διαδικασία έκτασης των δακτύλων.

Διαδικασία έκτασης των δακτύλων

Κατά την επίσκεψη παρακολούθησης περίπου 24–72 ώρες μετά την ένεση, πρέπει να καθοριστεί εάν έχει λυθεί η σύσπαση. Εάν συνεχίσει να παρατηρείται σύσπαση της χορδής, θα ακολουθηθεί μια παθητική διαδικασία έκτασης των δακτύλων σε μια προσπάθεια διάσπασης της χορδής. Κατά τη διαδικασία έκτασης των δακτύλων μπορεί να χρησιμοποιηθεί τοπική αναισθησία, εάν χρειασθεί. Ενώ ο καρπός του ασθενή βρίσκεται σε κάμψη, πρέπει να ασκηθεί μέτρια πίεση διάτασης στη χορδή όπου έγινε η ένεση εκτείνοντας το δάκτυλο για περίπου 10 έως 20 δευτερόλεπτα. Για χορδές που επηρεάζουν την ΕΜΦ άρθρωση, η διαδικασία έκτασης των δακτύλων πρέπει να εφαρμόζεται όταν η ΜΚΦ άρθρωση βρίσκεται σε κάμψη. Εάν δεν καταστεί δυνατή η καταστροφή της χορδής με την πρώτη διαδικασία έκτασης των δακτύλων, μπορεί να γίνει δεύτερη και τρίτη προσπάθεια ανά

διαστήματα των 5-10 λεπτών. Δεν συνιστάται να γίνουν περισσότερες από 3 προσπάθειες ανά επηρεαζόμενη άρθρωση για τη διάσπαση μιας χορδής.

Εάν μια χορδή δεν έχει διασπασθεί μετά από 3 προσπάθειες έκτασης, μπορεί να προγραμματιστεί μια επίσκεψη παρακολούθησης περίπου 4 εβδομάδες μετά την ένεση. Εάν, σε αυτή την επίσκεψη που θα ακολουθήσει, η χορδή παραμένει σε σύσπαση, μπορεί να εφαρμοστεί επιπλέον ένεση και διαδικασία έκτασης των δακτύλων.

Μετά τη(τις) διαδικασία(ες) έκτασης των δακτύλων και την εφαρμογή νάρθηκα στον ασθενή (με την υπό θεραπεία άρθρωση σε μέγιστη έκταση), θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς:

- Να μην εκτελούν επίπονες δραστηριότητες με το χέρι στο οποίο έγινε η ένεση μέχρι να τους επιτραπεί να το κάνουν.
- Να φορούν το νάρθηκα κατά τη διάρκεια του ύπνου για διάστημα έως 4 μήνες.
- Να εκτελούν μια σειρά ασκήσεων κάμψης και έκτασης των δακτύλων αρκετές φορές την ημέρα για αρκετούς μήνες.

Νόσος του Peyronie

Διαδικασία της ένεσης

Χορήγηση περιοχικής αναισθησίας (πείκός αποκλεισμός) ή τοπικής αναισθησίας μπορεί να εφαρμοστεί πριν από την ένεση του Χιαrex εάν είναι επιθυμητό. Στις βασικές κλινικές μελέτες περίπου 30% των ασθενών έλαβαν πείκo αποκλεισμό πριν από την ένεση.

Η θέση στην περιοχή-στόχο της θεραπείας στην πλάκα του Peyronie καθορίζεται στο σημείο της μέγιστης κοιλότητας (ή εστιακό σημείο) στην κατάσταση στύσης του πέους και επισημαίνεται με χειρουργικό μαρκαδόρο. Το Χιαrex πρέπει να ενίεται στην πλάκα-στόχο όταν το πέος είναι σε χαλαρή κατάσταση. Η διαδικασία της ένεσης περιγράφεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης και στο εκπαιδευτικό υλικό για τον γιατρό και πρέπει να ακολουθείται.

Διαδικασία ρήξης της πλάκας του πέους

Η διαδικασία ρήξης της πλάκας του πέους βοηθά να ανακουφιστεί η παραμόρφωση καμπύλωσης και να ευθείαστεί ο άξονας του πέους. Στην επίσκεψη παρακολούθησης 1 έως 3 ημέρες μετά τη δεύτερη ένεση κάθε κύκλου θεραπείας, ο εκπαιδευμένος γιατρός πρέπει να διενεργήσει μια διαδικασία ρήξης της πλάκας του πέους στο χαλαρό πέος για να τανύσει και να επιμηκύνει την υπό θεραπεία πλάκα που έχει διασπάσει το Χιαrex. Τοπική αναισθησία μπορεί να εφαρμοστεί πριν από τη ρήξη της πλάκας εάν είναι επιθυμητό. Φορώντας γάντια, ο γιατρός πρέπει να κρατήσει την πλάκα ή σκληρυμένο τμήμα του χαλαρού πέους περίπου 1 cm εγγύς και περιφερικά της θέσης ένεσης. Άμεση πίεση στη θέση της ένεσης θα πρέπει να αποφεύγεται. Η πλάκα-στόχος χρησιμοποιείται ως υπομόχλιο σημείο με τα δύο χέρια, για τη συνεχή άσκηση σταθερής πίεσης για την επιμήκυνση και τάνυση της πλάκας. Ο στόχος είναι η σταδιακή δημιουργία κάμψης αντίθετα προς την καμπύλωση του πέους του ασθενούς, με τάνυση μέχρι το σημείο της μέτριας αντίστασης.

Η πίεση στο πέος πρέπει να διατηρηθεί για 30 δευτερόλεπτα, στη συνέχεια να απελευθερωθεί με περίοδο ανάπαυσης για 30 δευτερόλεπτα, επαναλαμβάνοντας την τεχνική ρήξης της πλάκας του πέους για ένα σύνολο 3 προσπαθειών ρήξης της πλάκας στα 30 δευτερόλεπτα για κάθε προσπάθεια.

Επιπροσθέτως στην περιπατητική διαδικασία ρήξης της πλάκας του πέους, θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς σχετικά με την κατάλληλη τεχνική για την αυτοχορήγηση ενεργειών ρήξης της πλάκας του πέους στο σπίτι καθημερινά για την περίοδο 6 εβδομάδων μετά την επίσκεψη ρήξης της πλάκας του πέους από τον γιατρό κάθε κύκλου θεραπείας, σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν η παραμόρφωση καμπύλωσης είναι μικρότερη από 15 μοίρες μετά τον πρώτο, δεύτερο ή τρίτο κύκλο θεραπείας, ή εάν ο γιατρός καθορίσει ότι περαιτέρω θεραπεία δεν ενδείκνυται κλινικά, τότε οι επόμενοι κύκλοι θεραπείας δεν πρέπει να χορηγηθούν.

Η ασφάλεια περισσότερων από μία θεραπευτική αγωγή του Χιαrex για τη νόσο του Peyronie δεν είναι γνωστή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θεραπεία πλακών του Peyronie που εμπλέκουν την ουρήθρα του πέους λόγω του δυνητικού κινδύνου για αυτήν τη δομή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αλλεργικές αντιδράσεις

Μετά τη χορήγηση της ένεσης του Χίαρεχ, είναι δυνατόν να παρουσιαστεί έντονη αλλεργική αντίδραση, και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για 30 λεπτά πριν αποχωρήσουν από την κλινική προκειμένου να ελέγχονται για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, π.χ. εκτεταμένη ερυθρότητα ή εξάνθημα, οίδημα, σφίξιμο στο λαιμό ή δυσκολία στην αναπνοή. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να συμβουλευθούν γιατρό αμέσως εάν παρουσιάσουν οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία ή συμπτώματα. Πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη φαρμακευτική αγωγή έκτακτης ανάγκης για την αντιμετώπιση πιθανών αλλεργικών αντιδράσεων.

Αναφυλακτική αντίδραση αναφέρθηκε σε μια κλινική μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε έναν ασθενή που είχε προηγούμενη έκθεση στο Χίαρεχ για τη θεραπεία της σύσπασης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren), καταδεικνύοντας ότι έντονες αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας μπορούν να εμφανιστούν μετά τις ενέσεις του Χίαρεχ. Ορισμένοι ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) ανέπτυξαν IgE αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε μεγαλύτερες αναλογίες και υψηλότερους τίτλους με διαδοχικές ενέσεις του Χίαρεχ.

Στη διπλά τυφλή φάση των τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών φάσης 3 στη σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren), το 17% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Χίαρεχ εμφάνισαν ήπιες αντιδράσεις (δηλ. κνησμό) μετά από έως 3 ενέσεις. Η επίπτωση του σχετιζόμενου με το Χίαρεχ κνησμού αυξήθηκε μετά από περισσότερες ενέσεις του Χίαρεχ σε ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren).

Στη διπλά τυφλή φάση των δύο ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών φάσης 3 στη νόσο του Peyronie, ένα μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Χίαρεχ (4%) σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1%) εμφάνισαν εντοπισμένο κνησμό μετά από έως 4 κύκλους θεραπείας (που περιλάμβαναν έως 8 ενέσεις του Χίαρεχ). Η επίπτωση του σχετιζόμενου με το Χίαρεχ κνησμού ήταν παρόμοια μετά από κάθε ένεση ανεξάρτητα από τον αριθμό των χορηγούμενων ενέσεων.

Ρήξη τένοντα ή άλλος σοβαρός τραυματισμός του δακτύλου/χεριού στο οποίο έγινε η ένεση στη θεραπεία της σύσπασης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)

Το Χίαρεχ πρέπει να ενίεται μόνο στη ρικνωμένη χορδή. Επειδή το Χίαρεχ διασπά το κολλαγόνο, πρέπει να δοθεί προσοχή ώστε να αποφευχθεί η ένεση σε τένοντες, νεύρα, αιμοφόρα αγγεία ή άλλες δομές του χεριού που περιέχουν κολλαγόνο. Η ένεση του Χίαρεχ σε δομές που περιέχουν κολλαγόνο μπορεί να οδηγήσει σε κάκωση των συγκεκριμένων δομών και πιθανή μόνιμη βλάβη όπως ρήξη τένοντα ή κάκωση συνδέσμου. Απαιτείται προσοχή κατά την ένεση του Χίαρεχ σε χορδές που συσπούν τις ΕΜΦ αρθρώσεις, καθώς οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ρήξης τένοντα και κάκωσης συνδέσμου που σχετίζονται με τη θεραπεία ΕΜΦ συσπάσεων με το Χίαρεχ. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για χορδές που βρίσκονται στη ΕΜΦ άρθρωση του πέμπτου δακτύλου. Όταν γίνεται ένεση σε μια χορδή που επηρεάζει την ΕΜΦ άρθρωση του μικρού δακτύλου, η βελόνα δεν πρέπει να εισάγεται σε βάθος άνω των 2-3 mm και σε απόσταση άνω των 4 mm από την πτυχή της παλαμιαίας επιφάνειας των δακτύλων. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να συμμορφώνονται με τις οδηγίες της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) και να επικοινωνήσουν αμέσως με το γιατρό αν δυσκολεύονται να λυγίσουν το δάκτυλο μετά την υποχώρηση της διόγκωσης (συμπτώματα ρήξης τένοντα).

Οι περισσότεροι ασθενείς που παρουσίασαν ρήξη ή κάκωση τένοντα/συνδέσμου προχώρησαν σε επιτυχή χειρουργική αποκατάσταση. Η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση αξιολόγηση και θεραπεία είναι σημαντικές διότι η ρήξη τένοντα/κάκωση συνδέσμου ενδέχεται δυνητικά να επηρεάσει τη συνολική λειτουργία του χεριού.

Οι ασθενείς με συσπάσεις παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) ακριβώς κάτω από το δέρμα ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο δερματικών βλαβών ως αποτέλεσμα της φαρμακολογικής δράσης του Χιαρεχ και της διαδικασίας έκτασης των δακτύλων στο δέρμα πάνω από τη στοχευμένη χορδή.

Περιπτώσεις ρήξης του δέρματος που απαιτήσαν δερματικό μόσχευμα μετά από διαδικασίες έκτασης των δακτύλων έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Τα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να αντικατοπτρίζουν σοβαρή κάκωση στο υπό θεραπεία δάκτυλο/χέρι μετά την ένεση ή το χειρισμό πρέπει να αξιολογούνται άμεσα διότι ενδέχεται να απαιτείται χειρουργική παρέμβαση. Ένα υψηλότερο ποσοστό ρήξης του δέρματος έχει καταδειχθεί μετά από δύο ταυτόχρονες ενέσεις στο ίδιο χέρι σε μια ελεγχόμενη δοκιμή μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νέκρωσης δακτύλου, οι οποίες, σε ορισμένες περιπτώσεις, οδήγησαν σε ακρωτηριασμό μερών δακτύλου. Προϋπάρχουσα μειωμένη περιφερική κυκλοφορία, π.χ. σύνδρομο Raynaud, και η χρήση επινεφρίνης σε συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά στους συγκεκριμένους ασθενείς μπορεί να συνεισφέρουν σε αυτό (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καταγμάτων δακτυλικών φαλάγγων μετά τη διαδικασία χειρισμού των δακτύλων. Απαιτείται προσοχή κατά την εκτέλεση της διαδικασίας έκτασης των δακτύλων σε ασθενείς με ευθραυστότητα των οστών, η οποία μπορεί να προδιαθέτει για κάταγμα δακτυλικών φαλάγγων (π.χ. σε ασθενείς με οστεοπενία/οστεοπόρωση). Συνιστάται διαγνωστική απεικόνιση μετά τον χειρισμό εάν αναπτυχθεί παραμόρφωση, πόνος ή αυξημένη διόγκωση των δακτύλων (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Ρήξη σπαραγγώδους σώματος (κάταγμα πέους) ή άλλος σοβαρός τραυματισμός του πέους στη θεραπεία της νόσου του Peyronie

Η ένεση του Χιαρεχ μέσα σε δομές που περιέχουν κολλαγόνο όπως τα σπαραγγώδη σώματα του πέους μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη αυτών των δομών και δυνητικά σε τραυματισμό όπως ρήξη σπαραγγώδους σώματος (κάταγμα πέους). Συνεπώς, το Χιαρεχ πρέπει να ενίεται μόνο μέσα στην πλάκα του Peyronie και να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να αποφεύγεται η ένεση μέσα στην ουρήθρα, τα νεύρα, τα αιμοφόρα αγγεία, τα σπαραγγώδη σώματα ή άλλες δομές του πέους που περιέχουν κολλαγόνο.

Ρήξη σπαραγγώδους σώματος αναφέρθηκε ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια μετά την ένεση του Χιαρεχ σε 5 από 1.044 ασθενείς (0,5%) στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στη νόσο του Peyronie. Σε άλλους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Χιαρεχ (9 από 1.044, 0,9%), αναφέρθηκε ένας συνδυασμός εκχυμώσεων ή αιματώματος του πέους, αιφνίδιας υποχώρησης της στύσης του πέους, και/ή ένας ήχος ή αίσθηση “σκασίματος” του πέους, και σε αυτές τις περιπτώσεις δεν μπορεί να αποκλειστεί διάγνωση ρήξης σπαραγγώδους σώματος.

Έντονο αιμάτωμα του πέους αναφέρθηκε επίσης ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε 39 από 1.044 ασθενείς (3,7%) στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στη νόσο του Peyronie.

Οι ιατροί πρέπει να συμβουλεύουν τον ασθενή να περιμένει για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη δεύτερη ένεση ενός κύκλου θεραπείας πριν αρχίσει ξανά τη σεξουαλική δραστηριότητα, φροντίζοντας να διασφαλίσει ότι κάθε πόνος και διόγκωση έχει σταματήσει, και να είναι προσεκτικός όταν αρχίζει ξανά τη σεξουαλική δραστηριότητα.

Τα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να αντικατοπτρίζουν σοβαρό τραυματισμό του πέους πρέπει να αξιολογούνται άμεσα προκειμένου να γίνεται εκτίμηση για ρήξη σπαραγγώδους σώματος ή σοβαρού αιματώματος του πέους, τα οποία ενδέχεται να απαιτούν χειρουργική επέμβαση.

Χρήση σε ασθενείς με διαταραχές της πήκτικότητας

Το Χιαrex πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχές της πήκτικότητας ή ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά. Στις τρεις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 στη σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren), το 73% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Χιαrex ανέφεραν εκχύμωση ή μώλωπα και το 38% ανέφεραν αιμορραγία της θέσης ένεσης. Στις δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 στη νόσο του Peyronie, 65,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Χιαrex ανέπτυξαν αιμάτωμα του πέους και 14,5% ανέπτυξαν εκχύμωση του πέους. Δεν είναι γνωστή η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Χιαrex σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα αντιπηκτικά φάρμακα εκτός από ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δόση έως και 150 mg ημερησίως πριν από τη χορήγηση Χιαrex. Δεν συνιστάται η χρήση του Χιαrex σε ασθενείς που έχουν λάβει αντιπηκτικά φάρμακα (εκτός από ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δόση έως και 150 mg ημερησίως) εντός 7 ημερών πριν από την ένεση του Χιαrex.

Ανοσογονικότητα

Όπως με κάθε φαρμακευτικό προϊόν μη ανθρώπινης πρωτεΐνης, οι ασθενείς ενδέχεται να αναπτύξουν αντισώματα στη θεραπευτική πρωτεΐνη. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, δείγματα αίματος από ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) και νόσο του Peyronie εξετάστηκαν σε πολλαπλά χρονικά σημεία για αντισώματα στα πρωτεϊνικά συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος (AUX-I και AUX-II).

Στις κλινικές δοκιμές στη σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) τριάντα ημέρες μετά την πρώτη ένεση, στο 92% των ασθενών ανιχνεύθηκαν κυκλοφορούντα αντισώματα στο AUX-I και στο 86% των ασθενών στο AUX-II. Στα πέντε έτη μετά την αρχική ένεση του Χιαrex, 92,8% και 93,4% των ατόμων ήταν οροθετικά για αντι-AUX-I και αντι-AUX-II αντίστοιχα.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν θετικούς τίτλους για αντισώματα αντι-AUX-I (97,9%) και αντισώματα αντι-AUX-II (97,5%) 60 ημέρες μετά από δύο ταυτόχρονες ενέσεις.

Στις κλινικές μελέτες στη νόσο του Peyronie, 6 εβδομάδες μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας του Χιαrex, περίπου 75% των ασθενών είχαν αντισώματα έναντι του AUX-I και περίπου 55% των ασθενών είχαν αντισώματα έναντι του AUX-II. Έξι εβδομάδες μετά την όγδοη ένεση (τέταρτος κύκλος θεραπείας) του Χιαrex, >99% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Χιαrex ανέπτυξαν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων τόσο στο AUX-I όσο και στο AUX-II. Εξουδετερωτικά αντισώματα αναλύθηκαν για ένα υποσύνολο των 70 δειγμάτων που επιλέχθηκαν ως αντιπροσωπευτικά ανταποκρίσεων δεσμευτικών αντισωμάτων υψηλού και χαμηλού τίτλου κατά την εβδομάδα 12 της θεραπείας. Για κάθε άτομο για το οποίο επιλέχθηκε ένα δείγμα Εβδομάδας 12, τα αντίστοιχα δείγματα Εβδομάδας 6, 18, 24 και 52 αναλύθηκαν εάν ήταν επίσης θετικά για δεσμευτικά αντισώματα. Εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του AUX-I ή AUX-II ανιχνεύθηκαν στο 60% και 51,8%, αντίστοιχα, των ασθενών που εξετάστηκαν. Στα πέντε χρόνια μετά την αρχική ένεση του Χιαrex, τα άτομα στην πλειονότητά τους (>90%) ήταν οροθετικά για αντισώματα αντι-AUX-I και αντι-AUX-II. Επιπλέον, η οροθετικότητα για εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-AUX-I και αντι-AUX-II διατηρήθηκε.

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για αυτές τις δύο ενδείξεις, δεν παρατηρήθηκε κανένας προφανής συσχετισμός μεταξύ της συχνότητας των αντισωμάτων, των τίτλων των αντισωμάτων, ή της εξουδετερωτικής κατάστασης και της κλινικής ανταπόκρισης ή των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εφόσον τα ένζυμα στο XIAPEX εμφανίζουν κάποια ομολογία αλληλουχίας με τις ανθρώπινες μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος (MMPs), τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) θα μπορούσαν θεωρητικά να παρέμβουν στις ανθρώπινες MMPs. Δεν παρουσιάστηκαν ζητήματα ασφάλειας σχετικά με την αναστολή των ενδογενών MMPs και, συγκεκριμένα, δεν παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να υποδεικνύουν την ανάπτυξη ή επιδείνωση αυτοάνοσων νοσημάτων ή την ανάπτυξη μυοσκελετικού συνδρόμου (MSS). Παρόλο που τα υπάρχοντα δεδομένα ασφάλειας δεν παρέχουν κλινικές ενδείξεις ανάπτυξης μυοσκελετικού συνδρόμου μετά από χορήγηση του XIAPEX, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εμφάνισής του. Σε περίπτωση ανάπτυξης του

συγκεκριμένου συνδρόμου, η εμφάνισή του είναι προοδευτική και χαρακτηρίζεται από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα: αρθραλγία, μυαλγία, δυσκαμψία άρθρωσης, δυσκαμψία ώμου, οίδημα των χεριών, παλαμιαία ίνωση και πάχυνση ή σχηματισμός οζιδίων στους τένοντες.

Χειρουργική επέμβαση μετά τη θεραπεία

Οι επιπτώσεις της θεραπείας με Χίαρεχ σε επακόλουθη χειρουργική επέμβαση, εφόσον χρειαστεί να γίνει, δεν είναι γνωστές.

Ειδικές καταστάσεις/παθήσεις του πέους που δεν μελετήθηκαν στις κλινικές δοκιμές

Η θεραπεία με Χίαρεχ σε ασθενείς που έχουν ασβεστοποιημένη πλάκα που θα μπορούσε να εμποδίσει την τεχνική της ένεσης, χορδή με την παρουσία ή απουσία υποσπαδία, θρόμβωση της ραχιαίας αρτηρίας και/ή φλέβας του πέους, διήθηση από καλοήγη ή κακοήγη μάζα οδηγώντας σε καμπύλωση του πέους, διήθηση από μολυσματικό παράγοντα όπως στο *lymphogranuloma venereum*, πρόσθια καμπύλωση από οποιαδήποτε αιτία, και απομονωμένη παραμόρφωση δίκην κλεψύδρας του πέους, δεν έχει μελετηθεί και η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγεται.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για το Χίαρεχ. Δεν παρατηρείται ποσοτικά προσδιορίσιμη συστηματική έκθεση μετά από μία εφάπαξ ένεση του Χίαρεχ σε ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) και μόνο ελάχιστη και βραχύβια συστηματική έκθεση στο Χίαρεχ σε ασθενείς με νόσο του Peyronie.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη θεραπεία με Χίαρεχ με βάση τη σοβαρότητα της στυτικής δυσλειτουργίας κατά την έναρξη της μελέτης ή την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5).

Παρόλο που δεν υπάρχει κλινική ένδειξη αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγώγων τετρακυκλίνης και αντιβιοτικών της κατηγορίας των ανθρακυκλινών/ανθρακινολονών και παραγώγων ανθρακινόνης και του Χίαρεχ, έχειδειχθεί ότι παράγωγα αυτού του είδους αναστέλλουν τη μεσολαβούμενη από μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος αποδόμηση του κολλαγόνου σε φαρμακολογικά δραστικές συγκεντρώσεις *in vitro*. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του Χίαρεχ σε ασθενείς που έχουν λάβει αντιβιοτικά της κατηγορίας των τετρακυκλινών (π.χ., δοξυκυκλίνη) εντός 14 ημερών πριν από την ένεση του Χίαρεχ.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση και γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την κύηση στο Χίαρεχ. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στη γονιμότητα, στην κύηση ή στην ανάπτυξη του εμβρύου (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες παρατήρησης τοκετών ή μεταγεννητικής ανάπτυξης σε ζώα λόγω του ότι οι φαρμακοκινητικές μελέτες στον άνθρωπο δείχνουν ότι τα επίπεδα του Χίαρεχ δεν μπορούν να προσδιοριστούν ποσοτικά στη συστηματική κυκλοφορία μετά από ένεση σε μια ρικνωμένη χορδή (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς αναπτύσσουν αντισώματα έναντι του φαρμάκου μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, ενώ η διασταυρούμενη αντίδραση αυτών των αντισωμάτων έναντι των ενδογενών MMPs που εμπλέκονται στην κύηση και τον τοκετό δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος όσον αφορά στον τοκετό και τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Επομένως, το Χίαρεχ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη, ενώ η θεραπεία θα πρέπει να αναβάλλεται έως μετά το τέλος της εγκυμοσύνης.

Η νόσος του Peyronie εμφανίζεται αποκλειστικά σε ενήλικες άνδρες ασθενείς και ως εκ τούτου δεν υπάρχουν σχετικές πληροφορίες για τη χρήση σε γυναίκες. Χαμηλά επίπεδα Χίαρεχ ήταν ποσοτικά

προσδιορίσιμα στο πλάσμα αξιολογήσιμων ανδρών ασθενών για έως 30 λεπτά μετά τη χορήγηση του Χιαrex μέσα στην πλάκα του πέους ασθενών με νόσο του Peyronie (βλ. παράγραφο 5.2).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η κολλαγενάση από *clostridium histolyticum* απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Απαιτείται προσοχή όταν το Χιαrex χορηγείται σε θηλάζουσα γυναίκα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Χιαrex ενδέχεται να έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων εξαιτίας της διόγκωσης και του πόνου που μπορεί να μειώσουν τη χρήση του υπό θεραπεία χεριού στη νόσο του Dupuytren. Άλλες ελάσσωνος σημασίας επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων περιλαμβάνουν ζάλη, παραισθησία, υπαισθησία και κεφαλαλγία που έχουν επίσης αναφερθεί μετά την ένεση του Χιαrex. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αποφεύγουν ενδεχομένως επικίνδυνες δραστηριότητες όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων μέχρι να είναι ασφαλές να το πράξουν ή σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού τους.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών του Χιαrex (272 από 409 ασθενείς έλαβαν έως τρεις εφάπαξ ενέσεις του Χιαrex και 775 ασθενείς έλαβαν δύο ταυτόχρονες ενέσεις στο ίδιο χέρι) ήταν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης όπως περιφερικό οίδημα (τοπικά στο σημείο της ένεσης), μώλωπας (συμπεριλαμβανομένης της εκχύμωσης), αιμορραγία της θέσης ένεσης και άλγος της θέσης ένεσης. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης ήταν πολύ συχνές, καθώς εμφανίστηκαν στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και, κατά γενικό κανόνα, υποχώρησαν εντός 1-2 εβδομάδων μετά την ένεση. Αναφέρθηκαν επίσης σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ρήξη τένοντα (6 περιπτώσεις), τενοντίτιδα (1 περίπτωση), κάκωση άλλου συνδέσμου (2 περιπτώσεις) και σύνθετο περιοχικό σύνδρομο πόνου (1 περίπτωση) που σχετίζονταν με το φάρμακο. Αναφυλακτική αντίδραση αναφέρθηκε σε έναν ασθενή που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με Χιαrex (1 περίπτωση).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπο μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), και μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται από το κλινικό πρόγραμμα είναι εκείνες που εμφανίστηκαν στις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης 3 για τη θεραπεία της σύσπασης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) σε ενήλικες ασθενείς με ψηλαφητή χορδή (AUX-CC-857, AUX-CC-859) και στις κλινικές μελέτες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (AUX-CC-864, AUX-CC-867) για δύο ταυτόχρονες ενέσεις στο ίδιο χέρι.

Πίνακας 1: Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Κυτταρίτιδα της θέσης ένεσης Λεμφαγγειίτιδα	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφαδενοπάθεια	Άλγος λεμφαδένων	Θρομβοπενία Λεμφαδενίτιδα	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία Αναφυλακτική αντίδραση	
Ψυχιατρικές διαταραχές			Αποπροσανατολισμός Διέγερση Αϋπνία Ευερεθιστότητα Ανησυχία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Παραισθησία Υπαισθησία Αίσθηση εγκαύματος Ζάλη Κεφαλαλγία	Σύνθετο περιοχικό σύνδρομο πόνου Μονοπληγία Αγγειοπνευμονογαστρική συγκοπή Τρόμος Υπεραισθησία	
Οφθαλμικές διαταραχές			Οίδημα βλεφάρου	
Αγγειακές διαταραχές			Αιμάτωμα Υπόταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Δύσπνοια Υπεραερισμός	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία	Διάρροια Έμετος Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός Εκχύμωση	Φλύκταινα με αιματηρό υγρό ^a Φλύκταινα Εξάνθημα Ερύθημα Υπεριδρωσία	Ερυθηματώδεις ή κηλιδώδεις εξάνθημα Έκζεμα Οίδημα προσώπου Διαταραχές δέρματος, όπως αποφολίδωση, βλάβες, άλγος, τάση, αποχρωματισμός ή εφελκίδα	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Άλγος άκρου	Αρθραλγία Μάζα της μασχάλης Διόγκωση άρθρωσης Μυαλγία	Πόνος θωρακικού τοιχώματος, άλγος στη βουβωνική χώρα, τον αυχένα ή τον ώμο Μυοσκελετική δυσανεξία ή δυσκαμψία, δυσκαμψία άρθρωσης ή κριγμός άρθρωσης Δυσφορία άκρου Τενοντίτιδα Μυϊκοί σπασμοί ή αδυναμία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Ευαισθησία μαστού Υπερτροφία μαστού	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα ^γ Αιμορραγία, άλγος ή διόγκωση της θέσης ένεσης Ευαισθησία	Πόνος στη μασχάλη Φλεγμονή Θερμότητα, ερύθημα, φλεγμονή, φυσαλίδες ή κνησμός της θέσης ένεσης Διόγκωση	Τοπική διόγκωση Πυρεξία Άλγος Δυσφορία Κόπωση Αίσθηση θερμού Γριπώδης συνδρομή Αντίδραση, αίσθημα κακουχίας, ερεθισμός, αναισθησία, απολέπιση, οζίδιο ή αποχρωματισμός στη θέση της ένεσης Δυσανεξία στο κρύο των δακτύλων υπό θεραπεία	
Παρακλινικές εξετάσεις			Ψηλαφητοί λεμφαδένες Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Θερμοκρασία του σώματος αυξημένη	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Μώλωπας	Ρήξη του δέρματος ^{α,β}	Ρήξη τένοντα Κάκωση συνδέσμου Κάκωση άκρου Ανοιχτό τραύμα Διάνοιξη τραύματος	Δακτυλική νέκρωση ^δ Δακτυλικό κάταγμα ^δ

α αναφέρθηκε με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης (πολύ συχνή) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν δύο ταυτόχρονες ενέσεις του Χιάρεχ στο ίδιο χέρι σε σύγκριση με άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έως και τρεις εφάπαξ ενέσεις στις βασικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 στη σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren).

β “ρήξη του δέρματος” περιλαμβάνει “ρήξη της θέσης ένεσης” και “ρήξη”

γ το “περιφερικό οίδημα” περιλαμβάνει το “οίδημα της θέσης ένεσης” και το “οίδημα”.

δ βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

Η συχνότητα εμφάνισης της ρήξης του δέρματος (29,1%) ήταν υψηλότερη για άτομα τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δύο ταυτόχρονες ενέσεις του Χιαrex στην κλινική μελέτη με ιστορικούς μάρτυρες AUX-CC-867 σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έως και τρεις εφάπαξ ενέσεις στις βασικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 στη σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) (CORD I και CORD II) (8,8%). Η πλειονότητα των ρήξεων του δέρματος εμφανίστηκαν την ημέρα του χειρισμού. Μια υψηλότερη επίπτωση ρήξης του δέρματος μπορεί να αποδοθεί σε πιο έντονες διαδικασίες έκτασης των δακτύλων σε ασθενείς μετά τη λήψη αναισθησίας στο χέρι. Στη μελέτη AUX-CC-867, τα περισσότερα (85%) άτομα έλαβαν τοπική αναισθησία πριν από τη διαδικασία έκτασης των δακτύλων.

Δεν παρατηρήθηκαν άλλες κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ δύο ταυτόχρονων ενέσεων του Χιαrex στο ίδιο χέρι και έως και τριών εφάπαξ ενέσεων του Χιαrex στους τύπους ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν (δηλ. οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν τοπικές στο άκρο υπό θεραπεία και ήπιας έως μέτριας έντασης).

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο ανεξαρτήτως του χρόνου της διαδικασίας έκτασης των δακτύλων μετά την ένεση (δηλ. 24 ώρες, 48 ώρες και ≥ 72 ώρες μετά την ένεση) μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έλαβαν δύο ταυτόχρονες ενέσεις του Χιαrex στη μελέτη AUX-CC-867.

Νόσος του Peyronie

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο στις δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 (832 άνδρες ασθενείς, 551 ασθενείς έλαβαν Χιαrex) και σε μια μελέτη ανοικτής επισημάνσης φάσης 3 (189 άνδρες ασθενείς) ασθενών οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει εικονικό φάρμακο στις ελεγχόμενες μελέτες. Στις δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν τοπικά συμβάντα του πέους και της βουβωνικής χώρας και η πλειονότητα αυτών των συμβάντων ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας, και τα περισσότερα (79%) επιλύθηκαν εντός 14 ημερών από την ένεση. Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο μετά από κάθε ένεση, ανεξάρτητα από τον αριθμό των ενέσεων που χορηγήθηκαν. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ($\geq 25\%$) κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων κλινικών μελετών με το Χιαrex ήταν αιμάτωμα του πέους, οίδημα του πέους και άλγος του πέους. Σοβαρό αιμάτωμα του πέους συμπεριλαμβανομένου αιματώματος της θέσης ένεσης αναφέρθηκαν με τη συχνότητα “πολύ συχνές”.

Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες του Χιαrex στη νόσο του Peyronie, ρήξη σηραγγώδους σώματος και άλλος σοβαρός τραυματισμός του πέους αναφέρθηκαν όχι συχνά (βλ. παράγραφο 4.4)

Ένας ήχος “σκασίματος” ή αίσθηση “σκασίματος” στο πέος, ορισμένες φορές περιγραφόμενη ως “σπάσιμο” ή “ράγισμα” και ορισμένες φορές συνοδευόμενη από αιφνίδια υποχώρηση της στύσης του πέους, αιμάτωμα και/ή πόνο, αναφέρθηκαν σε 73/551 (13,2%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Χιαrex και σε 1/281 (0,3%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, στις Μελέτες 1 και 2 σε συνδυασμό.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες παρατιθέμενες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορία συχνότητας, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), και μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από το κλινικό πρόγραμμα είναι εκείνες που εμφανίστηκαν στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3.

Πίνακας 2: Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος Λοίμωξη Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Άλγος λεμφαδένων Ηωσινοφιλία Λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία στο φάρμακο Αναφυλακτική αντίδραση*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Κατακράτηση υγρών
Ψυχιατρικές διαταραχές			Μη φυσιολογικά όνειρα Κατάθλιψη Σεξουαλική αναστολή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Κεφαλαλγία Ξάλη Δυσγευσία Παραισθησία Αίσθημα καύσου Υπεραισθησία Υπαισθησία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές			Ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές			Αιμάτωμα Υπέρταση Αιμορραγία Λεμφαγγειοπάθεια Επιπολής θρομβοφλεβίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού			Κοιλιακή διάταση Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Φλύκταινα με αιματηρό υγρό Αποχρωματισμός του δέρματος	Ερύθημα Εξέλκωση του πέους Ερυθηματώδες εξάνθημα Νυκτερινή εφίδρωση Δερματική διαταραχή, οζίδιο, κοκκίωμα, φλύκταινα, ερεθισμός ή οίδημα Διαταραχή μελάγχρωσης Υπερμελάγχρωση του δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Οσφυαλγία, άλγος της ηβικής ή της βουβωνικής χώρας Διαταραχή συνδέσμων Άλγος συνδέσμων

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
			Μυοσκελετική δυσφορία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Δυσουρία Επιτακτική ούρηση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αιμάτωμα ^α , διόγκωση ^β , άλγος ^γ ή εκχύμωση ^δ του πέους	Φλύκταινα του πέους Κνησμός των γεννητικών οργάνων Επώδυνη στύση Στυτική δυσλειτουργία Δυσπαρεύνια Ερύθημα του πέους	Πρόσφυση του πέους Διαταραχή του πέους Εξέλιξη της νόσου του Peyronie Σεξουαλική δυσλειτουργία Ερύθημα του οσχέου Δυσφορία των γεννητικών οργάνων Αιμορραγία των γεννητικών οργάνων Πυελικό άλγος Μειωμένο μέγεθος του πέους Φλεβική θρόμβωση του πέους Οίδημα του οσχέου Άλγος του οσχέου
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Φυσαλίδες ή κνησμός της θέσης ένεσης Εντοπισμένο οίδημα Οξίδιο Υπερηβικό άλγος	Αίσθηση θερμού Αντίδραση ή αποχρωματισμός στη θέση της ένεσης Πυρεξία Διόγκωση Εξασθένιση Ρίγη Κύστη Σκλήρυνση Γριπώδης συνδρομή Οίδημα Εκροή εκκρίσεων Ευαισθησία
Παρακλινικές εξετάσεις			Γλυκόζη αίματος αυξημένη Συστολική αρτηριακή πίεση αυξημένη Θερμοκρασία του σώματος αυξημένη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Διαδικαστικό άλγος	Κάταγμα πέους Ρήξη του δέρματος Ανοιχτό τραύμα Αιμάτωμα του οσχέου Τραυματισμός άρθρωσης Τραυματισμός του πέους

- α Περιλαμβάνει: αιμάτωμα της θέσης ένεσης και αιμάτωμα του πέους αναφέρθηκαν με τον επί λέξει όρο μώλωπας του πέους ή μώλωπας της θέσης ένεσης στο 87% των ασθενών.
- β Περιλαμβάνει: διόγκωση της θέσης ένεσης, οίδημα του πέους, διόγκωση του πέους, τοπικό οίδημα, διόγκωση του οσχέου, και οίδημα της θέσης ένεσης.
- γ Περιλαμβάνει: άλγος της θέσης ένεσης, άλγος του πέους, και δυσφορία της θέσης ένεσης.
- δ Περιλαμβάνει: μώλωπα, εκχύμωση, αιμορραγία του πέους, και αιμορραγία της θέσης ένεσης.
- * αναφέρθηκε από μια κλινική μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σε έναν ασθενή ο οποίος είχε προηγούμενη έκθεση στο Χιαρεχ για τη θεραπεία της σύσπασης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η χορήγηση του Χιαρεχ σε δόσεις μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες αναμένεται να σχετιστεί με αυξημένες τοπικές αντιδράσεις στη θέση της ένεσης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να παρέχεται συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή ρουτίνας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για τις διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος - Ένζυμα, κωδικός ATC: M09AB02

Το Χιαρεχ είναι ένα λυοφιλοποιημένο προϊόν για παρεντερική χορήγηση που περιέχει κολλαγενάση από *clostridium histolyticum* η οποία αποτελείται από δύο κολλαγενάσες με καθορισμένο λόγο μάζας. Αυτές οι κολλαγενάσες, που ονομάζονται AUX-I και AUX-II, είναι αντιπροσωπευτικές δύο βασικών τύπων κολλαγενασών (Τύπος I και Τύπος II) που παράγονται από το *Clostridium histolyticum*. Τα AUX-I και AUX-II είναι μονές πολυπεπτιδικές αλυσίδες που αποτελούνται από περίπου 1 000 αμινοξέα γνωστής αλληλουχίας με μοριακό βάρος 114 kDa και 113 kDa, αντίστοιχα, κατόπιν προσδιορισμού με φασματομετρία μάζας. Τα δύο πολυπεπτίδια καθαρίζονται με καθιερωμένα χρωματογραφικά βήματα για το διαχωρισμό και την απομόνωση βιοθεραπευτικών πρωτεϊνών για την παραγωγή ενός σταθερού, καλά χαρακτηρισμένου και ελεγχόμενου μείγματος δύο ενζύμων κολλαγενάσης.

Λόγω του ότι η διαδικασία διάσπασης του κολλαγόνου μετά τη χορήγηση Χιαρεχ είναι τοπική και δεν απαιτεί ούτε οδηγεί σε ποσοτικά προσδιορίσιμα συστηματικά επίπεδα των AUX-I και AUX-II, η κύρια φαρμακοδυναμική δράση του Χιαρεχ δεν μπορεί να εκτιμηθεί στα άτομα και, για το λόγο αυτό, δεν έχουν πραγματοποιηθεί σχετικές μελέτες.

Μηχανισμός δράσης

Οι κολλαγενάσες είναι πρωτεΐνες που υδρολύουν το κολλαγόνο υπό φυσιολογικές συνθήκες. Το Χιαrex αποτελείται από ένα μείγμα κλωστηριδιακών κολλαγενασών Τύπου I (AUX-I) και Τύπου II (AUX-II) με καθορισμένο λόγο μάζας. Οι δύο τύποι κολλαγενασών παρουσιάζουν παρόμοια αλλά συμπληρωματική ειδικότητα υποστρώματος. Και οι δύο κολλαγενάσες διασπούν αποτελεσματικά το διάμεσο κολλαγόνο αλλά σε διαφορετικές θέσεις στο μόριο. Επιπροσθέτως, προτιμούν διαφορετική διαμόρφωση (τριπλή ελικοειδής έναντι μετουσιωμένης ή διασπασμένης μορφής). Σε αυτές τις διαφορές οφείλεται η ικανότητα πέψης του κολλαγόνου από τους δύο τύπους ενζύμων με συμπληρωματικό τρόπο. Οι κολλαγενάσες Τύπου I (α, β, γ και η) είναι προϊόντα του γονιδίου *colG*, επάγουν την υδρόλυση του κολλαγόνου κοντά στις αμινοτελικές και καρβοξυτελικές περιοχές τριπλής έλικας και δημιουργούν μεγάλα πρωτεολυτικά θραύσματα. Αντιθέτως, οι κολλαγενάσες Τύπου II (δ, ε, και ζ) είναι προϊόντα του γονιδίου *colH*, οι αρχικές τους θέσεις διάσπασης βρίσκονται στο εσωτερικό του μορίου του κολλαγόνου και δημιουργούν μικρότερα θραύσματα κολλαγόνου. Και οι δύο τύποι κολλαγενασών υδρολύουν εύκολα τη ζελατίνη (μετουσιωμένο κολλαγόνο) και τα μικρά πεπτίδια κολλαγόνου, ενώ οι κολλαγενάσες τύπου II έχουν υψηλότερη συγγένεια σύνδεσης με τα μικρά θραύσματα κολλαγόνου. Οι κολλαγενάσες Τύπου I διασπούν την τριπλή έλικα του αδιάλυτου κολλαγόνου με υψηλότερη συγγένεια από τις κολλαγενάσες Τύπου II. Αυτές οι κολλαγενάσες δρουν από κοινού προκειμένου να παρέχουν ευρεία υδρολυτική δράση έναντι του κολλαγόνου.

Σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)

Η ένεση του Χιαrex σε μια ρικνωμένη χορδή, που αποτελείται κυρίως από διάμεσο κολλαγόνο τύπου I και III, έχει ως αποτέλεσμα την ενζυματική διάσπαση της χορδής.

Νόσος του Peyronie

Τα σημεία και συμπτώματα της νόσου του Peyronie προκαλούνται από μια πλάκα κολλαγόνου. Η ένεση του Χιαrex σε μια πλάκα του Peyronie, που αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ενζυματική διάσπαση της πλάκας. Μετά από αυτήν τη διάσπαση της πλάκας, η παραμόρφωση καμπύλωσης του πέους και η ενόχληση του ασθενούς που προκαλούνται από τη νόσο του Peyronie μειώνονται.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)

Η αποτελεσματικότητα του Χιαrex 0,58 mg εκτιμήθηκε σε δύο βασικές τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, την CORD I (AUX-CC-857) και την CORD II (AUX-CC-859), σε ενήλικες ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren). Ο πληθυσμός της διπλά τυφλής μελέτης περιλάμβανε 409 ασθενείς εκ των οποίων 272 έλαβαν Χιαrex 0,58 mg και 137 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η μέση ηλικία ήταν 63 ετών (εύρος 33 έως 89 ετών) και 80% των ασθενών ήταν άνδρες. Κατά την ένταξή τους στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς είχαν τα εξής χαρακτηριστικά: (1) σύσπαση των καμπτήρων των δακτύλων με ψηλαφητή χορδή τουλάχιστον ενός δακτύλου (εκτός από τον αντίχειρα) 20° έως 100° σε μία ΜΚΦ άρθρωση ή 20° έως 80° σε μία ΕΜΦ άρθρωση και (2) θετική “δοκιμασία της επιφάνειας του τραπεζιού” που ορίζεται ως αδυναμία ταυτόχρονης τοποθέτησης του(των) προσβεβλημένου(ων) δακτύλου(ων) και της παλάμης σε επίπεδη θέση πάνω στην επιφάνεια ενός τραπεζιού. Στη χορδή που επηρέαζε μια επιλεγμένη κύρια άρθρωση χορηγήθηκαν έως 3 ενέσεις Χιαrex 0,58 mg ή εικονικού φαρμάκου. Στις περιπτώσεις που κρίθηκε αναγκαίο, ακολουθήθηκε μια διαδικασία έκτασης των δακτύλων περίπου 24 ώρες μετά την ένεση για τη διευκόλυνση της διάσπασης της χορδής. Μεταξύ των ενέσεων μεσολαβούσαν περίπου 4 εβδομάδες.

Το κύριο τελικό σημείο κάθε μελέτης ήταν η εκτίμηση του ποσοστού των ασθενών που κατάφεραν να επιτύχουν μείωση της σύσπασης της επιλεγμένης κύριας άρθρωσης (ΜΚΦ ή ΕΜΦ) σε 5° ή λιγότερο από το φυσιολογικό, περίπου 4 εβδομάδες μετά την τελευταία ένεση στη συγκεκριμένη άρθρωση. Άλλα τελικά σημεία περιελάμβαναν ≥50% μείωση του βαθμού σύσπασης από την έναρξη της μελέτης, ποσοστιαία μεταβολή του βαθμού σύσπασης από την έναρξη της μελέτης, μεταβολή του εύρους κίνησης από την έναρξη της μελέτης, συνολική εκτίμηση της ικανοποίησης των ασθενών από τη θεραπεία και συνολική εκτίμηση της σοβαρότητας από τον ιατρό.

Το Χίαrex επέδειξε κλινικά σημαντικό όφελος έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς το ποσοστό των ασθενών που κατάφεραν να επιτύχουν το κύριο τελικό σημείο της μείωσης της σύσπασης όλων των αρθρώσεων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε 5° ή λιγότερο, περίπου 4 εβδομάδες μετά την τελευταία ένεση (ΜΚΦ συν ΕΜΦ, ΜΚΦ μόνο, ΕΜΦ μόνο). Όσον αφορά στους ασθενείς που κατάφεραν να επιτύχουν σύσπαση της επιλεγμένης άρθρωσης σε 5° ή λιγότερο, ο μέσος αριθμός ενέσεων που απαιτήθηκαν για την επίτευξη αυτού του αποτελέσματος ήταν 1,5 στις 2 μελέτες. Το Χίαrex επέδειξε επίσης κλινικά σημαντικό όφελος έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς τη μείωση του βαθμού σύσπασης και την αύξηση τόσο του εύρους κίνησης από την έναρξη της μελέτης για όλες τις αρθρώσεις που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (ΜΚΦ συν ΕΜΦ, ΜΚΦ μόνο, ΕΜΦ μόνο) όσο και της συνολικής εκτίμησης της ικανοποίησης των ασθενών από τη θεραπεία.

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, ενώ στους Πίνακες 4-5 παρέχονται τα αποτελέσματα των κύριων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας που μετρήθηκαν στις 2 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες CORD I (AUX-CC-857) και CORD II (AUX-CC-859).

Πίνακας 3.
Δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά
Διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 (CORD I, CORD II)

ΜΕΤΑΒΑΛΗΤΗ	Χίαrex (N=249)	Εικονικό φάρμακο (N=125)
Ηλικία (έτη) Μέση τιμή	62,7	64,2
Ηλικιακή κατηγορία (έτη), 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)
Φύλο, n (%)		
Άνδρες	210 (84,3)	91 (72,8)
Γυναίκες	39 (15,7)	34 (27,2)
Οικογενειακό ιστορικό νόσου Dupuytren, n (%)		
Ναι	107 (43,0)	62 (49,6)
Όχι	142 (57,0)	63 (50,4)
Αξιολόγηση της βαρύτητας από τον ιατρό κατά την έναρξη της μελέτης		
Ήπιας βαρύτητας	38 (15,4%)	21 (16,8%)
Μέτριας βαρύτητας	148 (59,9%)	71 (56,8%)
Μεγάλης βαρύτητας	61 (24,7%)	33 (26,4%)
Δεν αναφέρεται ¹	2 (0,8%)	-

Σημείωση: Περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς στους οποίους έγινε τουλάχιστον 1 ένεση διπλά τυφλού φαρμάκου της μελέτης (Χίαrex 0,58 mg ή εικονικό φάρμακο).

¹Δε χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της αξιολόγησης της βαρύτητας από τον ιατρό στο αρχικό ποσοστό – πραγματικό παρονομαστή του N=247 που χρησιμοποιήθηκε.

Πίνακας 4.
Ποσοστό ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε μείωση της σύσπασης σε 5° ή λιγότερο
(Τελευταία ένεση)

ΚΥΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΣΕΙΣ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	CORD I		CORD II	
	Χιαrex	Εικονικό φάρμακο	Χιαrex	Εικονικό φάρμακο
Όλες οι αρθρώσεις	N=203 ^γ	N=103 ^γ	N=45	N=21
τιμή p	64,0% <0,001	6,8% -	44,4% <0,001	4,8% -
ΜΚΦ αρθρώσεις ^α	N=133	N=69	N=20	N=11
τιμή p	76,7% <0,001	7,2% -	65,0% 0,003	9,1% -
ΕΜΦ αρθρώσεις ^β	N=70	N=34	N=25	N=10
τιμή p	40,0% <0,001	5,9% -	28,0% 0,069	0,0% -

^α Μετακαρπιοφαλαγγική άρθρωση, ^β Εγγύς μεσοφαλαγγική άρθρωση, ^γ 2 κύριες αρθρώσεις αποκλείστηκαν από την ανάλυση αποτελεσματικότητας (1 άρθρωση από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν αξιολογήθηκε και 1 άρθρωση από την ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με Χιαrex παρουσίαζε αρχική σύσπαση 0 μοιρών πριν από τη θεραπεία).

Πίνακας 5.
Μέση αύξηση του εύρους κίνησης από την έναρξη της μελέτης
(Τελευταία ένεση)

ΚΥΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΣΕΙΣ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	CORD I		CORD II	
	Χιαrex	Εικονικό φάρμακο	Χιαrex	Εικονικό φάρμακο
Όλες οι αρθρώσεις	N=203 ^γ	N=103 ^γ	N=45	N=21
Μέση αρχική τιμή (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Μέση τελική τιμή (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Μέση αύξηση (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
ΜΚΦ αρθρώσεις ^α	N=133	N=69	N=20	N=11
Μέση αρχική τιμή (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Μέση τελική τιμή (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Μέση αύξηση (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
ΕΜΦ αρθρώσεις ^β	N=70	N=34	N=25	N=10
Μέση αρχική τιμή (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Μέση τελική τιμή (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Μέση αύξηση (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^α Μετακαρπιοφαλαγγική άρθρωση, ^β Εγγύς μεσοφαλαγγική άρθρωση, ^γ 2 κύριες αρθρώσεις αποκλείστηκαν από την ανάλυση αποτελεσματικότητας (1 άρθρωση από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν αξιολογήθηκε και 1 άρθρωση από την ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με Χιαrex παρουσίαζε αρχική σύσπαση 0 μοιρών πριν από τη θεραπεία).

Όλες οι τιμές p <0,001 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ του Χιαrex και του εικονικού φαρμάκου, εκτός από τις ΕΜΦ αρθρώσεις στη Μελέτη CORD II που κρίθηκε ακατάλληλη να συμπεριληφθεί στο στατιστικό έλεγχο λόγω μιας διαδικασίας ιεραρχικού ελέγχου.

Η μεταβολή της βαρύτητας της σύσπασης όπως αξιολογήθηκε από τον γιατρό, αναφέρθηκε ως πάρα πολύ ή πολύ βελτιωμένη στο 86% και 80% των ατόμων στην ομάδα του Χιαrex έναντι 3% και 5% των ατόμων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου για τις μελέτες CORD I και CORD II, αντίστοιχα

($p < 0,001$). Βάσει της Συνολικής Εκτίμησης της Ικανοποίησης των Ασθενών από τη Θεραπεία, περισσότερο από το 85% των ασθενών στις μελέτες CORD I και CORD II ανέφεραν είτε ότι έμειναν αρκετά ικανοποιημένοι, είτε ότι έμειναν πολύ ικανοποιημένοι από τη θεραπεία με Χίαρεχ έναντι περίπου 30% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Η μεγαλύτερη ικανοποίηση των ασθενών συσχετιζόταν με βελτίωση του εύρους κίνησης ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Θεραπεία δύο ταυτόχρονων ενέσεων

Η χορήγηση δύο ταυτόχρονων ενέσεων του Χίαρεχ στις χορδές Dupuytren στο ίδιο χέρι αξιολογήθηκε στην κλινική μελέτη AUX-CC-867, μια πολυκεντρική δοκιμή ανοιχτής επισήμανσης με ιστορικούς μάρτυρες σε 715 ενήλικα άτομα (1.450 ενέσεις του Χίαρεχ) με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren). Οι διαδικασίες έκτασης των δακτύλων πραγματοποιήθηκαν περίπου 24 έως 72 ώρες μετά την ένεση.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν σταθερή σύσπαση των καμπτήρων στην υποκατηγορία ζεύγους αρθρώσεων. Μια σημαντική μέση βελτίωση (74,4%) από την έναρξη της μελέτης έως την Ημέρα 31 παρατηρήθηκε συνολικά στη σταθερή σύσπαση των καμπτήρων μετά τη χορήγηση δύο ταυτόχρονων ενέσεων Χίαρεχ 0,58 mg (μία ένεση ανά άρθρωση) στο ίδιο χέρι, βλ. Πίνακα 6.

Βελτίωση παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τον εμπλεκόμενο τύπο άρθρωσης ή δάκτυλο (εύρος: 60,5% έως 83,9%). Βελτίωση στη σταθερή σύσπαση των καμπτήρων παρατηρήθηκε επίσης ανεξάρτητα από τον χρόνο έκτασης των δακτύλων, 24, 48 ή 72 ώρες μετά την ένεση, με μέση βελτίωση κατά την Ημέρα 31, 75,2%, 74,8% και 72,4% αντίστοιχα. Μια βελτίωση από την έναρξη της μελέτης παρατηρήθηκε επίσης στο εύρος κίνησης κατά την Ημέρα 31 για όλες τις υποκατηγορίες ζεύγους αρθρώσεων, βλ. Πίνακα 6.

Πίνακας 6.

Συνολική σταθερή σύσπαση των καμπτήρων και εύρος κίνησης μετά τη χορήγηση δύο ταυτόχρονων ενέσεων Χίαρεχ 0,58 mg στο ίδιο χέρι, πληθυσμός mITT, μελέτη AUX-CC-867 (πρώτος κύκλος θεραπείας)

	Ίδιο δάκτυλο, 1 ΜΚΦ, 1 ΕΜΦ (n=350)	Διαφορετικά δάκτυλα, Και οι δύο ΜΚΦ (n=244)	Διαφορετικά δάκτυλα, Και οι δύο ΕΜΦ (n=72)	Διαφορετικά δάκτυλα, 1 ΜΚΦ, 1 ΕΜΦ (n=58)	Σύνολο (n=724)
Συνολική FFC (°)					
Έναρξη της μελέτης, μέση (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Ημέρα 31, μέση (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Μεταβολή, μέση (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
% Μεταβολή, μέση (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
Συνολικό ROM (°)					
Έναρξη της μελέτης, μέση (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Ημέρα 31, μέση (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Μεταβολή, μέση (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FFC = Σταθερή σύσπαση των καμπτήρων

ROM = Εύρος κίνησης

Κλινική επιτυχία (μείωση στη σύσπαση σε $\leq 5^\circ$ εντός 30 ημερών) μετά από δύο ταυτόχρονες ενέσεις του Χίαρεχ (μία ανά άρθρωση) στο ίδιο χέρι επετεύχθη για την πλειονότητα των ΜΚΦ αρθρώσεων (64,6%) σε σύγκριση με 28,6% των ΕΜΦ αρθρώσεων μετά από μια εφάπαξ ένεση ανά επηρεαζόμενη άρθρωση. Ο χρόνος της έκτασης των δακτύλων μετά την ένεση δεν είχε καμία επίπτωση στο ποσοστό της κλινικής επιτυχίας τόσο για τις ΜΚΦ όσο και για τις ΕΜΦ αρθρώσεις. Κλινικά σημαντική

βελτίωση στη λειτουργία του χεριού όπως προσδιορίστηκε μέσω της βαθμολογίας URAM (Unité Rhumatologique des Affections de la Main) παρατηρήθηκε κατά την Ημέρα 31 (-11,3) και την Ημέρα 61 (-12,3).

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μια μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, μη θεραπείας, Έτος 2 έως Έτος 5 (AUX-CC-860) πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της υποτροπής της σύσπασης και της μακροχρόνιας ασφάλειας σε άτομα τα οποία έλαβαν έως και 8 εφάπαξ ενέσεις Χιαρεχ 0,58 mg σε μια προηγούμενη μελέτη Φάσης 3 ανοιχτής επισημάνσης ή διπλά τυφλής με παράταση ανοιχτής επισημάνσης. Δεν αναγνωρίστηκαν νέα σήματα ασφαλείας μεταξύ των ατόμων που παρακολούθηθηκαν για 5 έτη μετά την αρχική τους ένεση του Χιαρεχ σε μια προηγούμενη κλινική μελέτη. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου μακροχρόνιας παρακολούθησης ήταν μη σοβαρές, ήπιας έως μέτριας έντασης, και δεν σχετίζονταν με την τοπική χορήγηση του Χιαρεχ. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν το προφίλ μακροχρόνιας ασφάλειας του Χιαρεχ επιβεβαιώνοντας ότι δεν αναγνωρίστηκαν νέοι κίνδυνοι ασφαλείας κατά τη διάρκεια της 5-ετούς περιόδου παρακολούθησης.

Η υποτροπή εκτιμήθηκε σε επιτυχώς θεραπευμένες αρθρώσεις (δηλ. τα άτομα είχαν μείωση στη σύσπαση έως 5° ή λιγότερο στην αξιολόγηση κατά την Ημέρα 30 μετά την τελευταία ένεση του Χιαρεχ σε μια προηγούμενη μελέτη) και ορίστηκε ως η αύξηση της σύσπασης της άρθρωσης κατά τουλάχιστον 20° παρουσία ψηλαφητής χορδής, ή η άρθρωση υποβλήθηκε σε ιατρική ή χειρουργική παρέμβαση κυρίως για τη διόρθωση μιας νέας ή επιδεινούμενης σύσπασης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) στην εν λόγω άρθρωση. Τα δεδομένα σχετικά με τα ποσοστά μακροχρόνιας υποτροπής μετά από επιτυχή θεραπεία με το ΧΙΑΡΕΧ παρέχονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7.

Ποσοστά μακροχρόνιας υποτροπής για αρθρώσεις επιτυχώς θεραπευμένες με ΧΙΑΡΕΧ

Διάστημα παρακολούθησης (ημέρες)	Αρ. (%) αρθρώσεων εντός κάθε διαστήματος ^α	Αρ. (%) υποτροπιάζουσών αρθρώσεων εντός κάθε διαστήματος ^β	Σωρευτική ονομαστική υποτροπή ανά τύπο άρθρωσης (%)		Σωρευτικό ονομαστικό ποσοστό υποτροπής (%) ^γ	Ονομαστική μεταβολή στο ποσοστό υποτροπής έναντι προηγούμενου έτους (%)
			ΜΚΦ	ΕΜΦ		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1.095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1.096-1.460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1.461-1.825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
>1.825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^α Μια άρθρωση θεωρήθηκε εντός ενός διαστήματος εάν η διάρκεια της εκτίμησης εμπίπτει στο διάστημα. Η διάρκεια της εκτίμησης ξεκίνησε κατά την ημέρα της επιτυχίας (επίσκεψη μετά την τελευταία ένεση όπου καταγράφηκε η μέτρηση 0° έως 5° για πρώτη φορά). Η διάρκεια της εκτίμησης έληξε κατά την τελευταία διαθέσιμη μέτρηση ή κατά την ημέρα ιατρικής παρέμβασης για αρθρώσεις που δεν υποτροπίασαν και κατά την ημέρα υποτροπής για υποτροπιάζουσες αρθρώσεις.

^β Μια υποτροπιάζουσα άρθρωση ήταν μια άρθρωση που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή ως έχουσα επιδεινούμενη σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) λόγω ψηλαφητής χορδής. Η ημέρα υποτροπής ήταν η επίσκεψη όπου αναφέρθηκε η υποτροπή ή η ημέρα παρέμβασης εάν μια άρθρωση υποβλήθηκε σε θεραπεία για επιδεινούμενη σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren). Για αρθρώσεις οι οποίες αναφέρθηκαν ως υποτροπιάζουσες σε προηγούμενη μελέτη, η ημέρα υποτροπής ήταν η πρώτη επίσκεψη με σταθερή μέτρηση σύσπασης των καμπτήρων 20° ή μεγαλύτερη μετά την αναφορά της υποτροπής.

^γ Το ονομαστικό ποσοστό υποτροπής ήταν ο συνολικός αριθμός υποτροπών που συνέβησαν πριν από την τελευταία ημέρα του διαστήματος διαιρούμενος διά τον συνολικό αριθμό αρθρώσεων (×100).

Επαναληπτική θεραπεία υποτροπιάζουσών συσπάσεων

Μια μελέτη AUX-CC-862 πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren), τα οποία είχαν επανεμφάνιση της σύσπασης σε μια άρθρωση που είχε υποβληθεί αποτελεσματικά σε θεραπεία με το Χίαρεχ σε μια προηγούμενη κλινική μελέτη. Δεν αναγνωρίστηκαν νέα σήματα ασφάλειας μεταξύ ατόμων τα οποία έλαβαν επαναληπτική θεραπεία με το Χίαρεχ. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μη σοβαρές, ήπιες ή μέτριες σε ένταση, και σχετίζονταν με την τοπική χορήγηση του Χίαρεχ ή με τη διαδικασία έκτασης των δακτύλων για τη διευκόλυνση της διάσπασης της χορδής. Η κλινική αποτελεσματικότητα στη Μελέτη AUX-CC-862 ήταν παρόμοια με εκείνη που αναφέρθηκε στις μελέτες CORD I και CORD II. Στη μελέτη AUX-CC-862, 64,5% των υποτροπιάζουσών ΜΚΦ αρθρώσεων και 45,0% των υποτροπιάζουσών ΕΜΦ αρθρώσεων πέτυχαν κλινική επιτυχία μετά την επαναληπτική θεραπεία με έως τρεις ενέσεις του Χίαρεχ.

Στη Μελέτη AUX-CC-862 επαναληπτικής θεραπείας, 150 δείγματα θετικά για αντισώματα αντι-AUX-I και 149 δείγματα θετικά για αντισώματα αντι-AUX-II αξιολογήθηκαν για πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση με τις ανθρώπινες MMPs-1, -2, -3, -8, και -13. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν καμία διασταυρούμενη αντίδραση με οποιαδήποτε από τις πέντε MMPs που εξετάστηκαν.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Χίαρεχ σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της σύσπασης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Νόσος του Peyronie

Η αποτελεσματικότητα του Χίαρεχ εκτιμήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, τη Μελέτη 1 (AUX-CC-803) και τη Μελέτη 2 (AUX-CC-804), σε ενήλικες άνδρες με νόσο του Peyronie. Ο πληθυσμός της διπλά τυφλής μελέτης περιλάμβανε 832 άνδρες ασθενείς εκ των οποίων 551 ασθενείς έλαβαν Χίαρεχ και 281 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η διάμεση ηλικία ήταν 58 ετών (εύρος 23 έως 84 ετών). Κατά την ένταξή τους στις μελέτες, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν παραμόρφωση καμπύλωσης του πέους τουλάχιστον 30 μοιρών στη σταθερή φάση της νόσου του Peyronie. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν εάν είχαν πρόσθια παραμόρφωση καμπύλωσης, απομονωμένη παραμόρφωση οίκην κλεψύδρας ή ασβεστοποιημένη πλάκα που θα μπορούσε να εμποδίσει την τεχνική της ένεσης. Κατά την έναρξη της μελέτης, άλγος του πέους είτε ήταν μη παρόν είτε ήταν ήπιο στους περισσότερους (98%) ασθενείς.

Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν έως 4 κύκλους θεραπείας του Χίαρεχ ή εικονικού φαρμάκου (εβδομάδες 0, 6, 12, 18), και συνοδεύτηκαν από μια περίοδο παρακολούθησης χωρίς θεραπεία (εβδομάδες 24-52). Σε κάθε κύκλο θεραπείας, δύο ενέσεις του Χίαρεχ 0,58 mg ή δύο ενέσεις του εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκαν σε απόσταση 1 έως 3 ημερών. Μια διαδικασία ρήξης της πλάκας διενεργήθηκε στους ασθενείς στο κέντρο της μελέτης 1 έως 3 ημέρες μετά τη δεύτερη ένεση του κύκλου. Ο κύκλος θεραπείας επαναλήφθηκε σε διαστήματα των έξι περίπου εβδομάδων για έως τρεις επιπλέον φορές, για ένα μέγιστο αριθμό 8 συνολικών διαδικασιών ένεσης και 4 συνολικών διαδικασιών ρήξης της πλάκας. Επιπροσθέτως, δόθηκαν οδηγίες στους ασθενείς να διενεργούν διαδικασία ρήξης της πλάκας στο σπίτι για έξι εβδομάδες μετά από κάθε κύκλο θεραπείας. Στις μελέτες 1 και 2, τα συν-κύρια τελικά σημεία ήταν:

- η ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 52 στην παραμόρφωση καμπύλωσης του πέους **και**
- η μεταβολή από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 52 στο πεδίο Ενόχλησης του Ερωτηματολογίου για τη Νόσο του Peyronie (*Peyronie's Disease Questionnaire* - PDQ)

Η βαθμολογία του πεδίου Ενόχλησης είναι ένα σύνθετο στοιχείο των ακόλουθων αναφερόμενων από τους ασθενείς στοιχείων: ανησυχία σχετικά με το άλγος της στύσης, την εμφάνιση της στύσης, και τις επιπτώσεις της νόσου του Peyronie στη συνουσία και στη συχνότητα της συνουσίας.

Η θεραπεία με το Χίαρεχ βελτίωσε σημαντικά την παραμόρφωση καμπύλωσης του πέους σε ασθενείς με νόσο του Peyronie σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 9). Η βελτίωση της παραμόρφωσης καμπύλωσης ήταν αριθμητικά παρόμοια μεταξύ των ασθενών με παραμόρφωση κατά

την έναρξη της μελέτης από 30 έως 60 μοίρες και εκείνων με παραμόρφωση καμπύλωσης από 61 έως 90 μοίρες.

Το Χίαρεχ μείωσε σημαντικά την αναφερόμενη από τους ασθενείς ενόχληση σχετικά με τη νόσο του Peyronie σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 10). Η μείωση στη βαθμολογία του πεδίου Ενόχλησης ήταν αριθμητικά παρόμοια μεταξύ των ομάδων ασθενών που στρωματοποιήθηκαν κατά βαθμό παραμόρφωσης καμπύλωσης κατά την έναρξη της μελέτης (30 έως 60 μοίρες και 61 έως 90 μοίρες).

Ο Πίνακας 8 παρέχει τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης για τον πληθυσμό της μελέτης και οι Πίνακες 9-10 παρέχουν τα αποτελέσματα των συν-κύριων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας που μετρήθηκαν στις 2 διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες AUX-CC-803 και AUX-CC-804.

Πίνακας 8. Χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης ασθενών^a με νόσο του Peyronie (PD)

	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
	ΧΙΑΡΕΧ N=277	Εικονικό φάρμακο N=140	ΧΙΑΡΕΧ N=274	Εικονικό φάρμακο N=141
Μέση ηλικία (έτη) (Ελάχ.-Μέγ.)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Μέση διάρκεια της PD (έτη) (Ελάχ.-Μέγ.)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Μέση παραμόρφωση καμπύλωσης του πέους (μοίρες) (Ελάχ.-Μέγ.)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Ερωτηματολόγιο για τη Νόσο του Peyronie (PDQ) ^β , – Μέση αναφερόμενη από τον ασθενή βαθμολογία στο πεδίο Ενόχλησης από την PD (εύρος: 0-16) ^γ	7,5	7,4	7,4	8,2
Ιστορικό στυτικής δυσλειτουργίας N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Τα άτομα προέρχονταν από τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου της μελέτης στη Μελέτη 1 ή 2

^β Κάθε αξιολόγηση PDQ απαιτούσε τα άτομα να είχαν κολπική συνουσία κατά τους 3 μήνες πριν από την ολοκλήρωση

^γ Υψηλότερες βαθμολογίες αντιπροσωπεύουν χειρότερα συμπτώματα

Πίνακας 9. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην παραμόρφωση καμπύλωσης του πέους από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 52 – Μελέτες 1 και 2

	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
	ΧΙΑPEX N=199	Εικονικό φάρμακο N=104	ΧΙΑPEX N=202	Εικονικό φάρμακο N=107
Μέση τιμή κατά την έναρξη της μελέτης (μοίρες)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Μέση ποσοστιαία μεταβολή ^α	-35,0%	-17,8%	-33,2%	-21,8%
Διαφορά της θεραπείας (95% CI)	-17,2% ^β (-26,7%, -7,6%)		-11,4% ^β (-19,5%, -3,3%)	

^α Η μέση ποσοστιαία μεταβολή, η διαφορά της θεραπείας, το 95% CI, και η τιμή p βασίστηκαν σε ένα μοντέλο ANOVA με παράγοντες για θεραπεία, στρώμα καμπύλωσης του πέους κατά την έναρξη της μελέτης, και την αλληλεπίδρασή τους και με χρήση της προώθησης της τελευταίας παρατήρησης (*last observation carried forward* - LOCF) στον πληθυσμό τροποποιημένης πρόθεσης θεραπείας (mITT). Ο πληθυσμός mITT καθορίστηκε ως όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα τα οποία είχαν τόσο μέτρηση παραμόρφωσης καμπύλωσης του πέους όσο και αξιολόγηση PDQ κατά την έναρξη της μελέτης και σε ένα ή περισσότερα επακόλουθα χρονικά σημεία.

^β Τιμή p <0,01

Πίνακας 10. Μέση μεταβολή στη βαθμολογία του τομέα Ενόχλησης από τη νόσο του Peyronie από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 52 – Μελέτες 1 και 2

	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
	ΧΙΑPEX N=199	Εικονικό φάρμακο N=104	ΧΙΑPEX N=202	Εικονικό φάρμακο N=107
Μέση τιμή κατά την έναρξη της μελέτης	7,5	7,4	7,4	8,2
Μέση μεταβολή ^α	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Διαφορά της θεραπείας (95% CI)	-1,2 ^β (-2,4, -0,03)		-1,1 ^β (-2,1, -0,002)	

^α Η μέση μεταβολή, η διαφορά της θεραπείας, το 95% CI, και η τιμή p βασίστηκαν σε ένα μοντέλο ANOVA με παράγοντες για θεραπεία, στρώμα καμπύλωσης του πέους κατά την έναρξη της μελέτης, και την αλληλεπίδρασή τους και με χρήση της προώθησης της τελευταίας παρατήρησης (*last observation carried forward* - LOCF) στον πληθυσμό τροποποιημένης πρόθεσης θεραπείας (mITT). Ο πληθυσμός mITT καθορίστηκε ως όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα τα οποία είχαν τόσο μέτρηση παραμόρφωσης καμπύλωσης του πέους όσο και αξιολόγηση PDQ κατά την έναρξη της μελέτης και σε ένα ή περισσότερα επακόλουθα χρονικά σημεία.

^β Τιμή p <0,05.

Το ΧιαpeX δεν συσχετίστηκε με βράχυνση του μήκους του πέους στις κλινικές δοκιμές στη θεραπεία της νόσου του Peyronie.

Μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης φάσης 3, AUX-CC-806, αξιολόγησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ΧιαpeX. Τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού της μελέτης καθώς και το χρονοδιάγραμμα της θεραπείας και τα συν-κύρια τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν τα ίδια όπως και στις βασικές μελέτες AUX-CC-803 και AUX-CC-804. Οι ασθενείς ωστόσο παρακολούθηθηκαν για έως και 36 εβδομάδες. Ένα σύνολο 189 ασθενών εντάχθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ΧιαpeX. Όλοι οι ασθενείς είχαν συμμετάσχει και ολοκληρώσει τις μελέτες AUX-CC-803 ή AUX-CC-804, στις οποίες είχαν λάβει εικονικό φάρμακο.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν 60 ετών, με εύρος μεταξύ 33 και 77 ετών. Η διάμεση διάρκεια της νόσου ήταν 4,9 έτη (εύρος 2,0 έως 27,9 έτη). Στυτική δυσλειτουργία αναφέρθηκε στο 52,9% των ασθενών, ενώ 27,5% ανέφεραν προηγούμενο τραυματισμό του πέους.

Οι Πίνακες 11-12 παρέχουν τα αποτελέσματα των συν-κύριων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας όπως μετρήθηκαν στη μελέτη ανοικτής επισημάνσης φάσης 3 AUX-CC-806.

Πίνακας 11. Μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στην παραμόρφωση καμπύλωσης κατά την Εβδομάδα 36 (LOCF) (πληθυσμός mITT*) – μελέτη AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Τιμή κατά την έναρξη της μελέτης	
Μέση (SD)	46,9 (12,00)
Ελάχ., Μέγ.	30, 85
Τιμή κατά την Εβδομάδα 36 (LOCF)	
Μέση (SD)	29,9 (15,56)
Ελάχ., Μέγ.	0, 80
% μεταβολή από την έναρξη της μελέτης	
Μέση (SD)	-36,3 (30,72)
Ελάχ., Μέγ.	-100, 100
95% CI της μέσης τιμής**	-41,6, -30,9

*Ο πληθυσμός mITT καθορίστηκε ως όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα τα οποία είχαν τόσο μέτρηση παραμόρφωσης καμπύλωσης του πέους όσο και αξιολόγηση PDQ κατά την έναρξη της μελέτης και σε ένα ή περισσότερα επακόλουθα χρονικά σημεία.

**Με βάση το 95% CI της μέσης τιμής μη συμπεριλαμβανομένου του μηδενός, η ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη της μελέτης θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 12. Μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία του τομέα ενόχλησης από τη νόσο του Peyronie κατά την Εβδομάδα 36 (LOCF) (πληθυσμός mITT*) – μελέτη AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Τιμή κατά την έναρξη της μελέτης	
Μέση (SD)	6,3 (3,60)
Ελάχ., Μέγ.	1, 15
Τιμή κατά την Εβδομάδα 36 (LOCF)	
Μέση (SD)	3,9 (3,65)
Ελάχ., Μέγ.	0, 16
Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης	
Μέση (SD)	-2,4 (3,34)
Ελάχ., Μέγ.	-12, 7
95% CI της μέσης τιμής**	-3,0, -1,8

*Ο πληθυσμός mITT καθορίστηκε ως όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα τα οποία είχαν τόσο μέτρηση παραμόρφωσης καμπύλωσης του πέους όσο και αξιολόγηση PDQ κατά την έναρξη της μελέτης και σε ένα ή περισσότερα επακόλουθα χρονικά σημεία.

**Με βάση το 95% CI της μέσης τιμής μη συμπεριλαμβανομένου του μηδενός, η μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Ως διερευνητική ανάλυση, οι γυναίκες σεξουαλικές σύντροφοι ολοκλήρωσαν δύο ερωτηματολόγια τόσο κατά την επίσκεψη προσυμπτωματικού ελέγχου όσο και κατά την εβδομάδα 36: το PDQ για γυναίκες σεξουαλικές συντρόφους (PDQ for Female Sexual Partners, μια προσαρμογή των τομέων ενόχλησης και ψυχολογικών συμπτωμάτων από τη νόσο του Peyronie του PDQ για τους άνδρες, με βαθμολογία από 0-12) και τον γυναικείο δείκτη σεξουαλικής λειτουργίας (Female Sexual Function Index - FSFI, κλίμακα από 2-36, όπου μια υψηλότερη βαθμολογία αντιπροσωπεύει καλύτερη σεξουαλική λειτουργία). Συνολικά, 30 γυναίκες σύντροφοι συμμετείχαν στη μελέτη. Κατά την έναρξη της μελέτης, η μέση τιμή (SD) για το PDQ για γυναίκες ήταν 4,7 (3,61) και 2,7 (3,06) κατά την εβδομάδα 36, δηλ. μια μεταβολή από την έναρξη της μελέτης -2,0. Η μέση (SD) βαθμολογία FSFI ήταν 20,56 (10,08) κατά την έναρξη της μελέτης και 26,72 (7,73) κατά την εβδομάδα 36, μια μεταβολή από την έναρξη της μελέτης 7,54.

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μια μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης μη θεραπείας, φάσης 4 (AUX-CC-810) πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας έως 5 χρόνια μετά την πρώτη ένεση του Χιαρεχ στις βασικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες 12 μηνών, φάσης 3, ή στις μελέτες ανοιχτής επισήμανσης 9 μηνών, φάσης 3. Κατά τη διάρκεια της 5-ετούς περιόδου παρακολούθησης (Πίνακας 13), τα άτομα παρουσίασαν βελτίωση στην καμπύλωση του πέους και στην ενόχληση στο PDQ σε σύγκριση με την τελευταία παρατηρηθείσα τιμή από τις προηγούμενες μελέτες φάσης 3. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στις βαθμολογίες διεθνούς δείκτη στυτικής λειτουργίας (IIEF). Δεν αναγνωρίστηκαν νέα σήματα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της 5-ετούς περιόδου παρακολούθησης.

Πίνακας 13: Μεταβλητές μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας – μελέτη AUX-CC-810

	Έναρξη ^α	Αναφορά ^β	Έτος 2	Έτος 3	Έτος 4	Έτος 5
Καμπύλωση* (μοίρες)	N=247	N=247	N=51	N=43	N=225	N=180
Μέση±SD	51,8±15,04	31,0±16,10	25,8±12,99	25,2±13,31	29,1±17,21	27,0±16,13
Διάμεσος	50,0	30,0	26,0	27,0	30,0	29,5
Ελάχ., Μέγ.	30, 90	0, 81	0, 55	0, 60	0, 85	0, 70
Ενόχληση PDQ**	N=183	N=183	N=34	N=29	N=154	N=123
Μέση±SD	6,5±3,47	3,4±3,30	3,2±3,30	2,7±2,84	2,5±3,01	2,4±2,89
Διάμεσος	6,0	2,0	2,5	1,0	1,0	1,0
Ελάχ., Μέγ.	0, 15	0, 14	0, 14	0, 9	0, 12	0, 13
Στυτική λειτουργία IIEF**	N=181	N=183	N=37	N=31	N=167	N=134
Μέση±SD	23,2±6,47	24,9±6,12	22,9±7,70	22,9±8,13	23,3±7,54	23,6±7,48
Διάμεσος	26,0	27,0	26,0	26,0	27,0	27,0
Ελάχ., Μέγ.	2, 30	3, 30	3, 30	1, 30	3, 30	1, 30

^α Ως έναρξη καθορίστηκε η τελευταία παρατήρηση πριν από την πρώτη ένεση του Χιαρεχ στην προηγούμενη μελέτη φάσης 3 (δηλ. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 ή AUX-CC-806)

^β Ως αναφορά καθορίστηκε η τελευταία μη απύσασ παρατηρηθείσα τιμή μετά την έναρξη από την προηγούμενη μελέτη φάσης 3 (δηλ. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 ή AUX-CC-806)

* Σημείωση: 29 άτομα αποκλείστηκαν από αυτήν την ανάλυση. 9 άτομα έλαβαν Χιαρεχ που κυκλοφορεί στην αγορά και 2 άτομα έλαβαν εμφύτευμα πέους κατά τη διάρκεια της μελέτης μη θεραπείας (AUX-CC-810), ενώ 18 άτομα υποβλήθηκαν σε προηγούμενη χειρουργική παρέμβαση για τη θεραπεία της νόσου του Peyronie.

** Σημείωση: 22 άτομα αποκλείστηκαν από αυτήν την ανάλυση. 9 άτομα έλαβαν Χιαρεχ που κυκλοφορεί στην αγορά και 1 άτομο έλαβε εμφύτευμα πέους κατά τη διάρκεια της μελέτης μη θεραπείας (AUX-CC-810), ενώ 12 άτομα υποβλήθηκαν σε προηγούμενη χειρουργική παρέμβαση για τη θεραπεία της νόσου του Peyronie.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Χιαrex σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της νόσου του Peyronie (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση είτε εφάπαξ δόσης Χιαrex 0,58 mg σε 16 ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren), είτε δύο ταυτόχρονων ενέσεων Χιαrex 0,58 mg στο ίδιο χέρι σε 12 ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren), δεν ανιχνεύτηκαν ποσοτικά προσδιορίσιμα επίπεδα Χιαrex στο πλάσμα 5 λεπτά έως και 30 ημέρες μετά την ένεση.

Μετά από καθεμία από τις δύο ενδοβλαβικές χορηγήσεις, σε απόσταση 24 ωρών, του Χιαrex 0,58 mg στην πλάκα του πέους 19 ασθενών με νόσο του Peyronie, τα επίπεδα πλάσματος του AUX-I και του AUX-II σε ασθενείς με ποσοτικά προσδιορίσιμα επίπεδα (82% και 40% για AUX-I και AUX-II, αντίστοιχα) ήταν ελάχιστα και βραχύβια. Οι μέγιστες ατομικές συγκεντρώσεις πλάσματος του AUX-I και AUX-II ήταν <29 ng/ml και <71 ng/ml, αντίστοιχα. Όλα τα επίπεδα πλάσματος ήταν κάτω από τα όρια της ποσοτικοποίησης εντός 30 λεπτών μετά τη δόσολογία. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις συσσώρευσης μετά από δύο διαδοχικές ενέσεις του Χιαrex χορηγούμενες σε απόσταση 24 ωρών. Κανένας ασθενής δεν είχε ποσοτικά προσδιορίσιμα επίπεδα πλάσματος 15 λεπτά μετά τη διαδικασία ρήξης της πλάκας κατά την Ημέρα 3 (δηλ. 24 ώρες μετά την Ένεση 2 κατά την Ημέρα 2).

Κατανομή

Μέχρι στιγμής, δεν υπήρξαν ενδείξεις συστηματικής τοξικότητας στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με το Χιαrex χορηγούμενο με τοπική ένεση στη ρικνωμένη χορδή ή στην πλάκα του Peyronie.

Βιομετασχηματισμός

Επειδή το Χιαrex δεν είναι υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 ή άλλων ενζύμων που μεταβολίζουν φαρμακευτικά προϊόντα, και επειδή δεν αναμένεται να προκύψουν ενεργοί μεταβολίτες, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες μεταβολισμού.

Αποβολή

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αποβολής. Δεν παρατηρείται ποσοτικά προσδιορίσιμη συστηματική έκθεση μετά από μία εφάπαξ ένεση του Χιαrex σε ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) και μόνο ελάχιστη και βραχύβια συστηματική έκθεση σε ασθενείς με νόσο του Peyronie.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε καμία ειδική ομάδα ασθενών, π.χ., Ηλικιωμένοι, άτομα με Νεφρική ή Ηπατική δυσλειτουργία, ανάλογα με το Φύλο ή τη Φυλή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Χιαrex δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0-18 ετών και ως εκ τούτου δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μια μελέτη φάσης εφάπαξ δόσης ή φάσης επαναλαμβανόμενων δόσεων 61 ημερών (3 φορές την εβδομάδα κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους) της ενδοπεϊκής χορήγησης κολλαγενάσης από *clostridium histolyticum* σε σκύλους σε εκθέσεις χαμηλότερες από ή ίσες με τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε βάση mg/m², δεν υπήρξαν ενδείξεις συστηματικής τοξικότητας.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Όταν το Χίαrex χορηγήθηκε ενδοφλέβια κάθε δεύτερη ημέρα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους πριν από τη συμβίωση έως το ζευγάρισμα και την εμφύτευση, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στον κύκλο του οίστρου, τη σαλπινγική μεταφορά, την εμφύτευση και την προεμφυτευτική ανάπτυξη ή/και στη γενετήσια ορμή ή την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα με ενδοφλέβιες δόσεις έως 0,13 mg/δόση (περίπου 11 φορές την ανθρώπινη δόση σε mg/m²). Δεν σημειώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου (γεγονός που υποδεικνύει ότι δεν διαπιστώθηκαν ενδείξεις τερατογένεσης) σε αρουραίους. Σε αυτήν τη μελέτη δεν παρατηρήθηκε συστηματική τοξικότητα σε κανένα δοσολογικό επίπεδο.

Μεταλλαξιγένεση

Η κολλαγενάση από *clostridium histolyticum* δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε *Salmonella typhimurium* (δοκιμασία κατά AMES) και δεν ήταν κλαστογενής σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων σε ποντικούς ούτε σε μια *in vitro* ανάλυση χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί τυπικές βιοαναλύσεις δύο ετών σε τρωκτικά με το Χίαrex. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος καρκινογένεσης είναι άγνωστος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Σακχαρόζη

Τρομεταμόλη

Υδροχλωρικό οξύ περιεκτικότητας 2,4% w/w (για τη ρύθμιση του pH)

Διαλύτης

Διυδρικό χλωριούχο ασβέστιο

Χλωριούχο νάτριο

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση, συνιστάται η άμεση χρήση του προϊόντος. Το ανασυσταμένο Χίαrex μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (20°C - 25°C) για διάστημα έως μία ώρα ή στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C - 8°C για διάστημα έως 4 ώρες πριν από τη χορήγηση. Αν διατηρηθεί στο ψυγείο, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να αφεθεί να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (20°C - 25°C) για περίπου 15 λεπτά πριν από τη χρήση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η κόνις Χίαrex διατίθεται σε διαφανές γυάλινο φιαλίδιο (3 ml, γυαλί τύπου Ι) με ελαστικό πώμα εισχώρησης, σφράγισμα αλουμινίου και αποσπώμενο καπάκι (πολυπροπυλενίου).

Διαλύτης: Το διάλυμα 3 ml διατίθεται σε διαφανές γυάλινο φιαλίδιο (5 ml, γυαλί τύπου Ι) με ελαστικό πώμα εισχώρησης, σφράγισμα αλουμινίου και αποσπώμενο καπάκι (πολυπροπυλενίου).

Συσκευασία 1 φιαλιδίου κόνεως και 1 φιαλιδίου διαλύτη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Διαδικασία προετοιμασίας – ανασύστασης

Το φιαλίδιο που περιέχει το Χίαrex και το φιαλίδιο που περιέχει το διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα, τα οποία προορίζονται για ανασύσταση, πρέπει να διατηρούνται στο ψυγείο. Πριν από τη χρήση, το φιαλίδιο που περιέχει το Χίαrex και το φιαλίδιο που περιέχει το διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα, τα οποία προορίζονται για ανασύσταση, πρέπει να αφαιρούνται από το ψυγείο και να αφήνονται να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 15 λεπτά και όχι περισσότερα από 60 λεπτά. Κάθε φιαλίδιο Χίαrex και στείρου διαλύτη για ανασύσταση πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για μια εφάπαξ ένεση. Εάν πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία δύο χορδές επηρεαζόμενων αρθρώσεων στο ίδιο χέρι κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης θεραπείας, πρέπει να χρησιμοποιηθούν ξεχωριστά φιαλίδια και σύριγγες για κάθε ανασύσταση και ένεση.

Χρησιμοποιώντας μία άσηπτη τεχνική, πρέπει να ακολουθείται η παρακάτω διαδικασία ανασύστασης:

1. Σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren): Η προς θεραπεία άρθρωση (ΜΚΦ ή ΕΜΦ) πρέπει να επιβεβαιωθεί καθώς ο όγκος του διαλύτη που απαιτείται για την ανασύσταση καθορίζεται από τον τύπο της άρθρωσης (η ΕΜΦ άρθρωση χρειάζεται μικρότερο ενέσιμο όγκο).
Νόσος του Peyronie: Η περιοχή θεραπείας πρέπει να καθοριστεί και να επισημανθεί με χειρουργικό μαρκαδόρο επάνω στο πέος σε στύση.
2. Τα πλαστικά αποσπώμενα καπάκια πρέπει να αφαιρεθούν και από τα δύο φιαλίδια. Το ελαστικό πώμα εισχώρησης και τη γύρω επιφάνεια του φιαλιδίου που περιέχει το Χίαrex και του φιαλιδίου που περιέχει το διαλύτη για ανασύσταση πρέπει να σκουπιστεί με στείρα αιθυλική αλκοόλη (δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί κανένα άλλο αντισηπτικό).
3. Μόνο ο παρεχόμενος διαλύτης πρέπει να χρησιμοποιηθεί για ανασύσταση, καθώς περιέχει ασβέστιο το οποίο απαιτείται προκειμένου να δράσει το Χίαrex. Χρησιμοποιώντας μία αποστειρωμένη σύριγγα η οποία είναι βαθμονομημένη ανά 0,01 ml, η κατάλληλη ποσότητα του παρεχόμενου διαλύτη πρέπει να αναρροφηθεί, για τη χορήγηση των ακόλουθων ποσοτήτων:

Πίνακας 14. Όγκοι που απαιτούνται για χορήγηση

Περιοχή θεραπείας	Διαλύτης που απαιτείται για την ανασύσταση	Ενέσιμος όγκος για τη χορήγηση δόσης Xiarex 0,58 mg†
ΜΚΦ αρθρώσεις του Dupuytren	0,39 ml	0,25 ml
ΕΜΦ αρθρώσεις του Dupuytren	0,31 ml	0,20 ml
Πλάκα του Peyronie	0,39 ml	0,25 ml

†Να σημειωθεί ότι ο ενέσιμος όγκος για τη χορήγηση δόσης 0,58 mg είναι μικρότερος από το συνολικό όγκο του διαλύτη που χρησιμοποιείται για την ανασύσταση.

- Ο διαλύτης πρέπει να εγχυθεί αργά στην πλευρά του φιαλιδίου που περιέχει τη λυοφιλοποιημένη σκόνη του Xiarex. Το φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα δεν πρέπει να αναστραφεί ή να ανακινηθεί. Το διάλυμα πρέπει να αναδευτεί αργά για να βεβαιωθείτε ότι έχει διαλυθεί όλη η λυοφιλοποιημένη σκόνη. Η σύριγγα και η βελόνα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση πρέπει να αφαιρεθούν και να απορριφθούν.
- Πριν τη χορήγηση το διάλυμα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και χρωματισμό. Το ανασυσταμένο διάλυμα του Xiarex πρέπει να είναι διαυγές. Εάν το διάλυμα περιέχει σωματίδια, είναι νεφελώδες ή χρωματισμένο, δεν πρέπει να πραγματοποιηθεί η ένεση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/671/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Φεβρουαρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Ιανουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικής δραστικής ουσίας

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Ελβετία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διασφαλίσει ότι όλοι οι γιατροί οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν/χρησιμοποιήσουν το Χίαρεχ είναι κατάλληλα εκπαιδευμένοι στην ορθή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος με πείρα στη διάγνωση και θεραπεία της σύσπασης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) και της νόσου του Peyronie.

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ), σε συμφωνία με τις αρμόδιες αρχές στα Κράτη Μέλη, θα υλοποιήσει, πριν την κυκλοφορία, ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους γιατρούς με σκοπό να διασφαλιστεί η ορθή τοποθέτηση της ένεσης ώστε να ελαχιστοποιηθεί η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την ένεση και να ενημερώσει σχετικά με τους αναμενόμενους και πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπεία.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους γιατρούς θα πρέπει να περιέχει τα παρακάτω βασικά στοιχεία:

- Τεχνική της ένεσης και μεσοδιάστημα της δοσολογίας.
- Ορθή ποσότητα τόσο του όγκου ανασύστασης όσο και του ενέσιμου όγκου και τις διαφορές τους στις μετακαρπιοφαλαγγικές (ΜΚΦ) και εγγύς μεσοφαλαγγικές (ΕΜΦ) αρθρώσεις για τη σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) και για την πλάκα της νόσου του Peyronie.
- Αναγνώριση και θεραπεία σοβαρής ανοσιακώς επαγόμενης αντίδρασης, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας.
- Πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με διαταραχές της πηκτικότητας συμπεριλαμβανομένων αυτών που βρίσκονται σε ταυτόχρονη αντιπηκτική θεραπεία.
- Πληροφορίες σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο διασταυρούμενης αντίδρασης με τις μεταλλοπρωτεΐνες του στρώματος (MMPs) συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης μυοσκελετικού συνδρόμου και της επιδείνωσης/έναρξης αυτοάνοσων διαταραχών.
- Υπενθύμιση της ανάγκης αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της λανθασμένης χορήγησης φαρμάκου.
- Την ανάγκη ενημέρωσης του ασθενή σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία και πότε να ζητηθεί προσοχή από τον λειτουργό υγείας.
- Την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Δεν εφαρμόζεται

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί που περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως και 1 φιαλίδιο διαλύτη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χίαρex 0,9 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
κολλαγενάση από *clostridium histolyticum*

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 0,9 mg κολλαγενάσης από *clostridium histolyticum*

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κόνις: Περιέχει σακχαρόζη, τρομεταμόλη, υδροχλωρικό οξύ
Διαλύτης: Περιέχει διωδικό χλωριούχο ασβέστιο, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο κόνεως
1 φιαλίδιο διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοβλαβική χρήση μόνο

Η ανασύσταση πρέπει να γίνεται με τον κατάλληλο όγκο πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μόνο για εφάπαξ χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/671/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα φιαλιδίου κόνεως Χιαrex

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χιαrex 0,9 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
κολλαγενάση από *clostridium histolyticum*
Ενδοβλαβική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα φιαλιδίου διαλύτη για χρήση με το Xiarex

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το Xiarex

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδειά κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Χιारेx 0,9 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα κολλαγενάση από *clostridium histolyticum*

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Χιारेx και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Χιारेx
3. Πώς χρησιμοποιείται το Χιारेx
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Χιारेx
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Χιारेx και ποια είναι η χρήση του

Το Χιारेx χρησιμοποιείται για τη θεραπεία δύο διαφορετικών παθήσεων: **Σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)** σε ενήλικες ασθενείς με **ψηλαφητή χορδή** και **νόσο του Peyronie σε ενήλικες άνδρες**.

Σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)

Είναι μία νόσος που κάνει το(τα) δάκτυλό(ά) σας να λυγίζουν προς τα μέσα. Αυτό το λύγισμα ονομάζεται σύσπαση και προκαλείται από τον παθολογικό σχηματισμό μιας «χορδής» που περιέχει κολλαγόνο κάτω από το δέρμα σας. Σε πολλούς ανθρώπους, αυτή η σύσπαση προκαλεί σημαντικές δυσκολίες στην εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων όπως η οδήγηση, η χειραψία, ο αθλητισμός, το άνοιγμα βάζων, η δακτυλογράφηση ή το κράτημα αντικειμένων.

Νόσος του Peyronie

Είναι μια πάθηση όπου ενήλικες άνδρες έχουν μια ‘πλάκα’ που είναι αισθητή και μια καμπύλη στο πέος τους. Η νόσος μπορεί να προκαλέσει μια αλλαγή στο σχήμα του πέους σε στύση λόγω της μη φυσιολογικής συσσώρευσης ουλώδους ιστού, γνωστού ως πλάκα, εντός των ελαστικών ινών του πέους. Η πλάκα μπορεί να παρεμβάλλεται στην ικανότητα επίτευξης ευθείας στύσης διότι η πλάκα δεν μπορεί να τεντωθεί όσο το υπόλοιπο πέος. Άνδρες με νόσο του Peyronie μπορεί να έχουν στύση η οποία είναι καμπυλωτή ή κεκαμμένη.

Η δραστική ουσία στο Χιारेx είναι η κολλαγενάση από *clostridium histolyticum* και αυτή η κολλαγενάση παράγεται με χρήση του μικροοργανισμού *Clostridium histolyticum*. Το Χιारेx ενίεται (χορηγείται με ένεση) από τον γιατρό σας στη χορδή στο δάκτυλο/χέρι σας ή στην πλάκα στο πέος σας και δρα διασπώντας το κολλαγόνο που περιέχει η χορδή ή η πλάκα.

Για τη νόσο του Dupuytren, το Χιारेx διασπά το κολλαγόνο που σχηματίζει τη χορδή απελευθερώνοντας έτσι τη σύσπαση τελειώς ή εν μέρει και επιτρέποντας στο(α) δάκτυλό(ά) σας να είναι πιο ευθύ(έα).

Για τη νόσο του Peyronie, το Χιारेx διασπά το κολλαγόνο στην πλάκα που κάνει το πέος σας σε στύση να καμπυλώνει, το οποίο μπορεί να βοηθήσει την προηγούμενως καμπυλωτή στύση να γίνει πιο ευθεία και να σας επιτρέψει να αισθάνεστε μικρότερη ενόχληση από την πάθησή σας. Η μείωση της καμπύλης που επιτυγχάνεται διαφέρει μεταξύ των ατόμων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Χiapex

Το Χiapex δεν πρέπει να σας χορηγηθεί:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην κολλαγενάση από *clostridium histolyticum* ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Για τη νόσο του Peyronie εάν η θεραπεία της πλάκας σας επηρεάζει το σωλήνα (που ονομάζεται ουρήθρα) διαμέσου του οποίου περνούν τα ούρα σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν σας χορηγηθεί το Χiapex.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Μπορεί να συμβούν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν το Χiapex, διότι περιέχει πρωτεΐνες που είναι ξένες προς το ανθρώπινο σώμα.

Καλέστε τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης μετά από μια ένεση του Χiapex:

- κνίδωση
- πρησμένο πρόσωπο
- πρόβλημα με την αναπνοή
- θωρακικό πόνο

Η πιθανότητα για σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή την ανάπτυξη μυοσκελετικού συνδρόμου μετά από επαναλαμβανόμενη χρήση του Χiapex δεν μπορεί να αποκλειστεί. Τα συμπτώματα του μυοσκελετικού συνδρόμου μπορεί να είναι πόνος στις αρθρώσεις ή μυϊκός πόνος, δυσκαμψία ώμου, πρήξιμο των χεριών, ίνωση των παλαμών και πάχυνση ή σχηματισμός οζιδίων των τενόντων. Εάν παρατηρήσετε τέτοια συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας γνωρίζει:

- εάν είχατε αλλεργική αντίδραση σε προηγούμενη ένεση του Χiapex.
- εάν έχετε ιστορικό προβλημάτων που σχετίζονται με τη φυσιολογική πήξη του αίματός σας ή εάν λαμβάνετε φάρμακα που βοηθούν στον έλεγχο της φυσιολογικής πήξης του αίματός σας (γνωστά ως αντιπηκτικά φάρμακα).
- εάν λαμβάνετε αντιπηκτικά φάρμακα, δεν πρέπει να λάβετε Χiapex σε διάστημα 7 ημερών από την τελευταία δόση του αντιπηκτικού σας. Εξαιρείται η χορήγηση ημερήσιας δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος έως 150 mg (πρόκειται για μια ουσία που υπάρχει σε πολλά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της θρόμβωσης), η οποία επιτρέπεται.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)

Αυτό το φάρμακο πρέπει να ενεθεί μόνο στη χορδή από κολλαγόνο στο χέρι σας από τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα φροντίσει ώστε να αποφύγει την ένεση σε τένοντες, νεύρα ή αιμοφόρα αγγεία. Η εσφαλμένη ένεση σε τένοντες, νεύρα ή αιμοφόρα αγγεία μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία ή βλάβη και πιθανό μόνιμο τραυματισμό σε αυτές τις δομές. Εάν η χορδή προς θεραπεία είναι προσαρτημένη στο δέρμα, έχετε υψηλότερο κίνδυνο διαχωρισμού ή σχισίματος του δέρματος κατά τη διάρκεια της διαδικασίας έκτασης των δακτύλων μετά την ένεση του Χiapex.

Σοβαρή βλάβη, όπως π.χ. νέκρωση ή κάταγμα δακτύλου, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια δακτύλου ή μερών δακτύλου. Πριν από τη διενέργεια της διαδικασίας χειρισμού των δακτύλων, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν πάσχετε από κάποια πάθηση που επηρεάζει τα οστά σας, π.χ. οστεοπενία ή οστεοπόρωση. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν σας ανησυχεί αυξανόμενος πόνος ή συμπτώματα στα δάκτυλα μετά τη θεραπεία.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε λάβει προηγουμένως ή σκέπτεσθε να λάβετε Χiapex για τη θεραπεία μιας πάθησης που είναι γνωστή ως νόσος του Peyronie. Αυτή η πάθηση επηρεάζει ενήλικες άνδρες, οι οποίοι έχουν μια 'πλάκα' που είναι αισθητή και μια καμπύλη στο πέος τους σε στύση.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για τη νόσο του Peyronie

Αυτό το φάρμακο πρέπει να ενεθεί μόνο στην πλάκα στο πέος σας από τον γιατρό σας.

Κάταγμα πέους (ρήξη σηραγγώδους σώματος) ή άλλος σοβαρός τραυματισμός του πέους

Η λήψη ένεσης του Χίαρεχ μπορεί να προκαλέσει βλάβη στους σωλήνες στο πέος σας που ονομάζονται σηραγγώδη σώματα. Μετά τη θεραπεία με το Χίαρεχ, ένας από αυτούς τους σωλήνες μπορεί να σπάσει κατά τη διάρκεια μιας στύσης. Αυτό ονομάζεται ρήξη σηραγγώδους σώματος ή κάταγμα πέους.

Μετά τη θεραπεία με το Χίαρεχ, αιμοφόρα αγγεία στο πέος σας μπορεί επίσης να σπάσουν, προκαλώντας συλλογή αίματος κάτω από το δέρμα (το οποίο ονομάζεται αιμάτωμα).

Τα συμπτώματα κατάγματος πέους (ρήξης σηραγγώδους σώματος) ή άλλου σοβαρού τραυματισμού στο πέος σας μπορεί να περιλαμβάνουν:

- ήχο ή αίσθηση “σκασίματος” σε ένα πέος σε στύση
- ξαφνική απώλεια της ικανότητας διατήρησης μιας στύσης
- πόνο στο πέος σας
- μοβ μώλωπα και διόγκωση του πέους σας
- δυσκολία στην ούρηση ή αίμα στα ούρα

Καλέστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα κατάγματος πέους ή σοβαρού τραυματισμού στο πέος σας που παρατίθενται παραπάνω, καθώς αυτό ενδέχεται να απαιτεί χειρουργική επέμβαση.

Μην έχετε σεξουαλική επαφή ή οποιαδήποτε άλλη σεξουαλική δραστηριότητα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη δεύτερη ένεση ενός κύκλου θεραπείας με το Χίαρεχ και αφού κάθε πόνος και διόγκωση έχει σταματήσει, και να είστε προσεκτικοί όταν αρχίζετε ξανά τη σεξουαλική δραστηριότητα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε λάβει προηγουμένως ή σκέπτεστε να λάβετε Χίαρεχ για τη θεραπεία μιας πάθησης που είναι γνωστή ως σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren). Σε αυτήν την πάθηση, σχηματίζεται μια χορδή στον ιστό της παλάμης του χεριού και κάνει ένα ή περισσότερα δάκτυλα να λυγίζουν προς την παλάμη έτσι ώστε να μην μπορούν να ισιώσουν.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Χίαρεχ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0-18 ετών για τη θεραπεία της σύσπασης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) ή τη νόσο του Peyronie.

Άλλα φάρμακα και Χίαρεχ

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμπεριλαμβάνει φάρμακα που βοηθούν στον έλεγχο της φυσιολογικής πήξης του αίματός σας (γνωστά ως αντιπηκτικά φάρμακα), παράγωγα ανθρακινόνης, κάποια αντιβιοτικά (τετρακυκλίνες και ανθρακυκλίνες/ανθρακινολόνες) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων. Δεν υπάρχουν γνωστές αλληλεπιδράσεις με την ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων για στυτική δεισλειτουργία και τη θεραπεία με Χίαρεχ.

Κύηση και θηλασμός

Σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο. Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Χίαρεχ σε έγκυες και, επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ η θεραπεία θα πρέπει να αναβάλλεται έως μετά το τέλος της.

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Χίαρεχ σε θηλάζουσες γυναίκες και, επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του Χίαρεχ κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Νόσος του Peyronie

Αυτή η πάθηση δεν εμφανίζεται σε γυναίκες.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν παρουσιάσετε ζάλη, μούδιασμα ή διαταραχή των αισθήσεων και πονοκέφαλο αμέσως μετά από μια ένεση του Χιαrex πρέπει να αποφεύγετε ενδεχομένως επικίνδυνες δραστηριότητες όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων μέχρι αυτές οι επιδράσεις να περάσουν ή μέχρι τότε που σας έχει συμβουλευσει ο γιατρός σας.

Πρήξιμο και πόνος μπορούν να μειώσουν τη χρήση του υπό θεραπεία χεριού στη νόσο του Dupuytren.

Το Χιαrex περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χρησιμοποιείται το Χιαrex

Μόνο γιατροί που έχουν εκπαιδευτεί κατάλληλα στη σωστή χρήση του Χιαrex και είναι έμπειροι στη διαχείριση της νόσου του Dupuytren ή του Peyronie επιτρέπεται να σας χορηγήσουν τη θεραπεία.

Το Χιαrex θα σας χορηγηθεί ως ένεση απευθείας στην περιοχή που προκαλεί την κάμψη του δακτύλου/πέους σας (ενδοβλαβική ένεση). Ο γιατρός σας θα σας κάνει όλες τις ενέσεις του Χιαrex.

Η συνιστώμενη δόση του συνταγογραφούμενου φαρμάκου σας είναι 0,58 mg.

Σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)

Ο συνολικός όγκος της ένεσης εξαρτάται από την άρθρωση που υποβάλλεται σε θεραπεία. Ο γιατρός σας θα επιλέξει προσεκτικά μια περιοχή όπου η χορδή που περιέχει κολλαγόνο είναι καλύτερα προσβάσιμη και θα κάνει την ένεση.

Μετά την ένεση, θα σας τυλίξει το χέρι με έναν επίδεσμο. Πρέπει να περιορίσετε την κίνηση του υπό θεραπεία δακτύλου για μία ημέρα, ενώ δεν είναι σπάνιο σε μερικούς ασθενείς το δάκτυλο να ισιώσει μόνο του. Μέχρι να σας το επιτρέψει ο γιατρός σας, να μην κάμπτετε και να μην εκτείνετε τα δάκτυλα του χεριού στο οποίο έγινε η ένεση. Μην προσπαθήσετε να προκαλέσετε τη διάσπαση της χορδής στην οποία έγινε η ένεση με δικούς σας χειρισμούς σε οποιαδήποτε στιγμή. Να κρατάτε το χέρι στο οποίο έγινε η ένεση ψηλά για όση περισσότερη ώρα γίνεται έως την επόμενη ημέρα μετά τη διαδικασία έκτασης των δακτύλων.

Ο γιατρός που σας παρακολουθεί θα σας ζητήσει να τον επισκεφτείτε περίπου 24-72 ώρες μετά την ένεση προκειμένου να προσπαθήσει να εκτείνει το δάκτυλό σας για να το ισιώσει. Μετά την έκταση του δακτύλου σας, ο γιατρός σας θα σας τοποθετήσει νάρθηκα τον οποίο θα πρέπει να φοράτε στον ύπνο για διάστημα έως 4 μήνες.

Αν και πάλι δεν καταστεί δυνατό να ισιώσει το δάκτυλό σας κατά την επίσκεψη παρακολούθησης στο γιατρό σας, ενδέχεται να χρειαστείτε επιπλέον θεραπείες με το Χιαrex οι οποίες μπορούν να χορηγηθούν περίπου 4 εβδομάδες μετά την πρώτη θεραπεία. Οι ενέσεις μπορούν να χορηγηθούν και οι διαδικασίες έκτασης των δακτύλων να επαναληφθούν έως και 3 φορές ανά χορδή ανά διαστήματα των 4 εβδομάδων περίπου. Μπορούν να χορηγηθούν ενέσεις σε έως και δύο χορδές ή δύο επηρεαζόμενες αρθρώσεις στο ίδιο χέρι κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης θεραπείας. Αν η ασθένεια έχει προκαλέσει πολλαπλές συσπάσεις, πρόσθετες χορδές μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία σε άλλες επισκέψεις θεραπείας σε απόσταση περίπου 4 εβδομάδων, κατόπιν απόφασης του γιατρού.

Μην ξεχάσετε να ρωτήσετε το γιατρό σας πότε μπορείτε να επιστρέψετε στις συνήθεις δραστηριότητές σας μετά τη θεραπεία με το Χιαrex. Συνιστάται να αποφεύγετε τις επίπονες δραστηριότητες στις οποίες χρειάζεται να χρησιμοποιήσετε το δάκτυλό σας μέχρι να λάβετε περαιτέρω οδηγίες από το γιατρό σας. Ο γιατρός μπορεί να σας συστήσει να εκτελείτε μια σειρά ασκήσεων κάμψης και έκτασης των δακτύλων αρκετές φορές την ημέρα για αρκετούς μήνες. Η εμπειρία από τις κλινικές μελέτες με το Χιαrex είναι επί του παρόντος περιορισμένη σε έως 3 ενέσεις ανά χορδή και έως ένα σύνολο 8 ενέσεων στα χέρια.

Νόσος του Peyronie

Ο γιατρός σας θα ενέσει το Χιαrex στην πλάκα που προκαλεί την κάμψη του πέους σας.

- Το Χιαrex χορηγείται ως μέρος κύκλου θεραπείας. Σε κάθε κύκλο θεραπείας, θα λαμβάνετε μία ένεση του Χιαrex, συνοδευόμενη από μια δεύτερη ένεση σε ξεχωριστή ημέρα (1 έως 3 ημέρες αργότερα).
- Μετά από κάθε ένεση του Χιαrex, το πέος σας μπορεί να τυλίγεται με επίδεσμο. Ο γιατρός σας θα σας πει πότε να αφαιρέσετε τον επίδεσμο.
- Μία έως τρεις ημέρες μετά τη δεύτερη ένεση του Χιαrex σε έναν κύκλο θεραπείας, θα χρειαστεί να επιστρέψετε στον γιατρό σας για μια χειροκίνητη διαδικασία η οποία θα βοηθήσει να τεντώσει και να ισιώσει το πέος σας. Ο γιατρός σας θα σας πει πότε να επιστρέψετε για τη διαδικασία αυτή.
- Ο γιατρός σας θα σας δείξει πώς να τεντώνετε και να ισιώνετε απαλά το πέος σας με το σωστό τρόπο. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. “Οδηγίες για το πώς να τεντώσετε **απαλά** το πέος σας” και “Οδηγίες για το πώς να ισιώσετε **απαλά** το πέος σας” στο τέλος του Φύλλου οδηγιών χρήσης.
- **Πρέπει να τεντώνετε απαλά το πέος σας μόνο όταν δεν έχετε στύση.** Πρέπει να τεντώνετε απαλά το πέος σας 3 φορές την ημέρα για 6 εβδομάδες μετά από κάθε κύκλο θεραπείας.
- **Πρέπει να ισιώνετε απαλά το πέος σας μόνο εάν έχετε στύση η οποία συμβαίνει χωρίς σεξουαλική δραστηριότητα (αυθόρμητη στύση).** Πρέπει να ισιώνετε απαλά το πέος σας 1 φορά την ημέρα για 6 εβδομάδες μετά από κάθε κύκλο θεραπείας.
- Ο γιατρός σας θα σας πει πότε μπορείτε να αρχίσετε εκ νέου τη σεξουαλική δραστηριότητα μετά από κάθε κύκλο θεραπείας.
- Ο γιατρός σας θα σας πει επίσης πότε να επιστρέψετε εάν χρειάζονται περισσότεροι κύκλοι θεραπείας.

Η εμπειρία από τις κλινικές μελέτες με το Χιαrex είναι επί του παρόντος περιορισμένη σε τέσσερις κύκλους θεραπείας στους οποίους μπορεί να χορηγηθεί ένα σύνολο 8 ενέσεων στην πλάκα που προκαλεί την καμπύλωση.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε πρόβλημα να τεντώσετε ή να ισιώσετε το πέος σας, εάν έχετε πόνο ή άλλους προβληματισμούς.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Χιαrex από την κανονική

Καθώς αυτό το φάρμακο θα σας χορηγηθεί από το γιατρό σας, είναι μάλλον απίθανο να λάβετε λανθασμένη δόση. Στην απίθανη περίπτωση που ο γιατρός σας χορηγήσει υψηλότερη δόση από τη συνιστώμενη, μπορεί να παρουσιάσετε αύξηση της βαρύτητας των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στην Παράγραφο 4 “Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες”.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργική αντίδραση

Έχει αναφερθεί σοβαρή αλλεργική αντίδραση όχι συχνά (1 περίπτωση). Συμβουλευτείτε αμέσως ένα γιατρό εάν έχετε οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, π.χ., ευρεία εξάπλωση ερυθρότητας ή εξανθήματος, οίδημα, σφίξιμο στο λαιμό ή δυσκολία στην αναπνοή. **Το Χιαrex δεν πρέπει να σας χορηγηθεί εάν γνωρίζετε ότι παρουσιάζετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση στην κολλαγενάση ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου.**

Σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν στις κλινικές μελέτες ήταν ήπιες ή μέτριας βαρύτητας και εντοπιζόταν στο χέρι που υποβλήθηκε σε θεραπεία.

Κατά τη χορήγηση του Χιαrex σε έως και δύο χορδές ή αρθρώσεις ανά επίσκεψη θεραπείας, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αντιδράσεις στη θέση της ένεσης όπως αιμορραγία, πόνος, πρήξιμο, ευαισθησία και μώλωπες
- φαγούρα στο χέρι
- αίσθημα πόνου στο χέρι, στον καρπό ή στο βραχίονα
- πρήξιμο ή διόγκωση των αδένων κοντά στον αγκώνα ή κάτω από το βραχίονα
- πρήξιμο στο χέρι ή το βραχίονα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα):

- αντιδράσεις στη θέση της ένεσης όπως πόνος, αίσθημα θερμότητας, πρήξιμο, σχηματισμός φλύκταινας, ερυθρότητα του δέρματος και/ή εξάνθημα στο δέρμα
- τραυματισμός του δέρματος στο σημείο της ένεσης
- τραυματισμός του δέρματος, φλύκταινα με αιματηρό υγρό
- πόνος στους αδένες κοντά στους αγκώνες ή κάτω από το βραχίονα
- διόγκωση και πόνος των αρθρώσεων
- αίσθηση εγκαύματος, μερική απώλεια της ευαισθησίας, αίσθημα μούδιασματος ή μυρμηκίασης
- ζάλη, πονοκέφαλος, ναυτία
- αυξημένη εφίδρωση

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στα 100 άτομα):

- ρήξη τένοντα, κάκωση συνδέσμου
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα
- πρήξιμο βλεφάρου
- αλλεργική αντίδραση
- χρόνιος πόνος
- δυσφορία, κάκωση, παράλυση άκρων
- τρόμος/ρίγος, αυξημένη ευαισθησία στα ερεθίσματα
- λιποθυμία
- έμετος, διάρροια, άλγος άνω κοιλιακής χώρας
- εξάνθημα, έκζεμα
- δυσκαμψία, κριγμός των αρθρώσεων
- μυϊκός σπασμός, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσκαμψία ή δυσανεξία
- πόνος στη βουβωνική χώρα, στον ώμο, στο θωρακικό τοίχωμα ή στον αυχένα
- πρήξιμο
- πυρετός, γενικός πόνος, δυσφορία, κούραση, αίσθηση θερμού, αίσθημα κακουχίας, γριπώδης συνδρομή
- δυσανεξία στο κρύο των δακτύλων υπό θεραπεία
- αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης όπως ξεφλούδισμα, αποχρωματισμός του δέρματος, λοίμωξη, πόνος, τάση δέρματος, μούδιασμα, ερεθισμός ή οζίδια, εφελκίδα, πληγή
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- διέγερση, αποπροσανατολισμός, ευερεθιστότητα, ανησυχία, δυσκολία στον ύπνο
- δύσπνοια, υπεραερισμός
- φλεγμονή των λεμφαδένων (λεμφαδενίτιδα), φλεγμονή των λεμφικών διαύλων (λεμφαγγειίτιδα) με αποτέλεσμα ερυθρό δέρμα με ανυψωμένα όρια, ευαίσθητο και θερμό, που συνήθως συνοδεύεται από μία κόκκινη χαραγή, διογκωμένους λεμφαδένες

Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών μη γνωστή

- κάταγμα δακτύλου
- απώλεια δακτύλου ή μερών δακτύλου

Νόσος του Peyronie

Κάταγμα πέους (ρήξη σπαραγγώδους σώματος) ή άλλος σοβαρός τραυματισμός του πέους
Κάταγμα πέους (ρήξη σπαραγγώδους σώματος) ή άλλος σοβαρός τραυματισμός του πέους έχει εμφανιστεί όχι συχνά.

Καλέστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα κατάγματος πέους ή σοβαρού τραυματισμού στο πέος σας, τα οποία είναι τα εξής: ήχος ή αίσθηση

“σκασίματος” σε ένα πέος σε στύση, ξαφνική απώλεια της ικανότητας διατήρησης μιας στύσης, πόνος στο πέος σας, μοβ μώλωπας και διόγκωση του πέους σας, δυσκολία στην ούρηση ή αίμα στα ούρα, συλλογή αίματος κάτω από το δέρμα στη θέση της ένεσης.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στις κλινικές μελέτες ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα και οι περισσότερες επιλύθηκαν 2 εβδομάδες από την ένεση.

Έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Xiarex:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μώλωπας ή διόγκωση του πέους και πόνος στο πέος
- μικρή συλλογή αίματος κάτω από το δέρμα στη θέση της ένεσης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα):

- αντιδράσεις στη θέση της ένεσης όπως σχηματισμός φλύκταινας, πρήξιμο, κνησμός ή συμπαγής επηρμένη περιοχή κάτω από το δέρμα
- πόνος στη θέση της ένεσης και πάνω από το πέος
- φλύκταινα ή ερυθρότητα/αποχρωματισμός του πέους
- κνησμός των γεννητικών οργάνων
- επώδυνη στύση, επώδυνη σεξουαλική επαφή και στυτική δυσλειτουργία.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στα 100 άτομα):

- πόνος των λεμφαδένων και διογκωμένοι λεμφαδένες
- αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια
- γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- εμβοές στα αυτιά
- κοιλιακή διάταση
- δυσκοιλιότητα
- αίσθηση θερμού
- εξάνθημα της θέσης ένεσης
- πυρετος
- αδυναμία
- ρίγη
- γριπώδης συνδρομή
- παροχέτευση από μια φλύκταινα
- ευαισθησία
- αλλεργική αντίδραση
- μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος
- λοίμωξη
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού
- κόνιμο του δέρματος
- διάνοιξη τραύματος
- συλλογή αίματος έξω από ένα αιμοφόρο αγγείο στο όσχεο
- τραυματισμός άρθρωσης
- ήχος ή αίσθηση “σκασίματος” που υποδεικνύει κάταγμα πέους
- σάκχαρο του αίματος αυξημένο

- αρτηριακή πίεση αυξημένη
- κατακράτηση υγρών
- οσφυαλγία
- πόνος και δυσφορία στη βουβωνική χώρα
- πάχυνση κοντά σε σύνδεσμο στη βάση του πέους
- ευαισθησία σε σύνδεσμο στη βάση του πέους
- πονοκέφαλος
- ζάλη
- δυσάρεστη γεύση
- μη φυσιολογική αίσθηση
- αίσθημα καύσου
- αυξημένη/μειωμένη ευαισθησία σε ερεθίσματα των αισθήσεων
- μη φυσιολογικά όνειρα
- κατάθλιψη
- αποφυγή σεξουαλικής επαφής
- επώδυνη/αυξημένη ούρηση
- ουλώδης ιστός στο πέος
- διαταραχή του πέους
- επιδείνωση της νόσου του Peyronie
- σεξουαλική δυσλειτουργία
- ερυθρότητα, διόγκωση και πόνος του οσχέου
- δυσφορία και μώλωπας των γεννητικών οργάνων
- πυελικός πόνος
- μειωμένο μέγεθος του πέους
- σχηματισμός θρόμβου αίματος στο εσωτερικό της φλέβας του πέους
- βήχας
- μικρή περιοχή φλεγμονής
- νυκτερινή εφίδρωση
- εξέλκωση στο δέρμα του πέους
- δερματικό εξάνθημα που προκαλεί ερυθρότητα
- δερματική διαταραχή/ερεθισμός
- συλλογή αίματος έξω από τα αιμοφόρα αγγεία
- μώλωπας
- νόσος των λεμφαγγείων
- επιπολής φλεβική φλεγμονή

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Xiarex

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Ο γιατρός σας δεν πρέπει να χρησιμοποιήσει αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο στους 2°C-8°C. Μην καταψύχετε.

Μετά την ανασύσταση, συνιστάται η άμεση χρήση του προϊόντος. Το ανασυσταμένο Χιαrex μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C) για διάστημα έως μία ώρα ή στο ψυγείο στους 2°C-8°C για διάστημα έως 4 ώρες πριν από τη χορήγηση. Αν διατηρηθεί στο ψυγείο, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να αφεθεί να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C) για περίπου 15 λεπτά πριν από τη χρήση.

Ο γιατρός σας δεν πρέπει να χρησιμοποιήσει το Χιαrex αν το ανασυσταμένο διάλυμα έχει χρωματιστεί ή περιέχει σωματίδια. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο, χωρίς σβώλους, νιφάδες ή σωματίδια.

Ο γιατρός σας θα φροντίσει για την αποθήκευση, το χειρισμό και την απόρριψη του Χιαrex. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Χιαrex

- Η δραστική ουσία είναι κολλαγενάση από *clostridium histolyticum*. Κάθε φιαλίδιο Χιαrex περιέχει 0,9 mg κολλαγενάσης από *clostridium histolyticum*.
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, τρομεταμόλη και υδροχλωρικό οξύ 2,4% κ.β. (για ρύθμιση του pH).
- Ο διαλύτης περιέχει διωδρικό χλωριούχο ασβέστιο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Χιαrex και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Χιαrex είναι κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα. Η λευκή λυοφιλοποιημένη κόνις διατίθεται σε διαφανές γυάλινο φιαλίδιο 3 ml (τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης, σφράγισμα αλουμινίου και πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Ο διαλύτης που χρησιμοποιείται για τη διάλυση της κόνεως είναι διαυγές υγρό. Το διάλυμα 3 ml διατίθεται σε διαφανές γυάλινο φιαλίδιο 5 ml (τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης, σφράγισμα αλουμινίου και πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Το Χιαrex διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως Χιαrex και 1 φιαλίδιο διαλύτη.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)

1. Διαδικασία Προετοιμασίας - Ανασύστασης

Το φιαλίδιο μίας δόσης που περιέχει το Χίαρεχ και το φιαλίδιο μίας δόσης που περιέχει το διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα, τα οποία προορίζονται για ανασύσταση, πρέπει να διατηρούνται στο ψυγείο.

1. Πριν από τη χρήση, αφαιρέστε το φιαλίδιο που περιέχει τη λυοφιλοποιημένη σκόνη του Χίαρεχ και το φιαλίδιο που περιέχει το αραιωτικό, τα οποία προορίζονται για ανασύσταση και αφήστε τα δύο φιαλίδια να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 15 λεπτά και όχι περισσότερα από 60 λεπτά. Επιθεωρήστε οπτικά το φιαλίδιο που περιέχει το Χίαρεχ. Η πάστα της λυοφιλοποιημένης σκόνης πρέπει να είναι άθικτη και λευκού χρώματος.
2. Επιβεβαιώστε την προς θεραπεία άρθρωση (μετακαρπιοφαλαγγική [ΜΚΦ] ή εγγύς μεσοφαλαγγική [ΕΜΦ]) καθώς ο όγκος του διαλύτη που απαιτείται για την ανασύσταση καθορίζεται από τον τύπο της άρθρωσης (η ΕΜΦ άρθρωση χρειάζεται μικρότερο ενέσιμο όγκο).
3. Μετά την αφαίρεση του αποσπώμενου πώματος από κάθε φιαλίδιο, χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, σκουπίστε το ελαστικό πώμα εισχώρησης και τη γύρω επιφάνεια του φιαλιδίου που περιέχει το Χίαρεχ και του φιαλιδίου που περιέχει το αραιωτικό για ανασύσταση με στείρα αλκοόλη (δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί κανένα άλλο αντισηπτικό).
4. Χρησιμοποιήστε μόνο το παρεχόμενο αραιωτικό για ανασύσταση. Το αραιωτικό περιέχει ασβέστιο το οποίο απαιτείται προκειμένου να δράσει το Χίαρεχ.
5. Χρησιμοποιώντας μια σύριγγα 1 ml η οποία είναι βαθμονομημένη ανά 0,01 ml με βελόνα 27G, 12-13 mm (δεν παρέχεται), αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο του παρεχόμενου αραιωτικού:
 - **0,39 ml διαλύτη για χορδές που επηρεάζουν μια ΜΚΦ άρθρωση στη σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)**
 - **0,31 ml διαλύτη για χορδές που επηρεάζουν μια ΕΜΦ άρθρωση στη σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)**
6. Εγχύστε το αραιωτικό αργά στην πλευρά του φιαλιδίου που περιέχει τη λυοφιλοποιημένη σκόνη του Χίαρεχ. Μην αναστρέψετε το φιαλίδιο και μην ανακινείτε το διάλυμα. Αναδεύστε το διάλυμα αργά για να βεβαιωθείτε ότι έχει διαλυθεί όλη η λυοφιλοποιημένη κόκκινη.
7. Το ανασυσταμένο διάλυμα Χίαρεχ μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (20° έως 25°C) για έως μία ώρα ή στο ψυγείο στους 2° έως 8°C για έως 4 ώρες πριν από τη χορήγηση. Αν το ανασυσταμένο διάλυμα Χίαρεχ διατηρηθεί στο ψυγείο, αφήστε αυτό το διάλυμα να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 15 λεπτά πριν από τη χρήση.
8. Απορρίψτε τη σύριγγα και τη βελόνα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση του φιαλιδίου αραιωτικού.
9. Κατά τη χορήγηση δύο ενέσεων στο ίδιο χέρι κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης θεραπείας, χρησιμοποιήστε νέα σύριγγα και ξεχωριστό φιαλίδιο ανασυσταμένου διαλύματος (που περιέχει 0,58 mg Χίαρεχ) για τη δεύτερη ένεση. Επαναλάβετε τα βήματα 1 έως 8.

2. Καθορισμός της περιοχής θεραπείας

1. Πριν από κάθε κύκλο θεραπείας, καθορίστε την περιοχή θεραπείας ως εξής: Επιβεβαιώστε την προς θεραπεία άρθρωση (μετακαρπιοφαλαγγική [ΜΚΦ] ή εγγύς μεσοφαλαγγική [ΕΜΦ]) καθώς ο όγκος του διαλύτη που απαιτείται για την ανασύσταση καθορίζεται από τον τύπο της άρθρωσης (η ΕΜΦ άρθρωση χρειάζεται μικρότερο ενέσιμο όγκο).

3. Διαδικασία της ένεσης

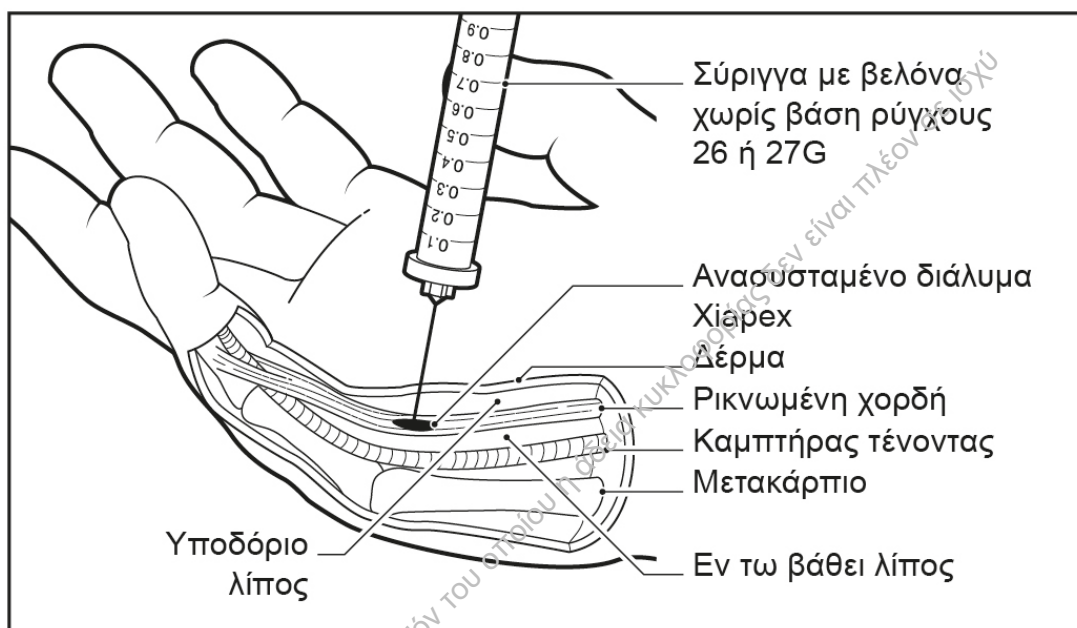
Δε συνιστάται η χορήγηση τοπικού αναισθητικού πριν από την ένεση του Χίαρεχ, καθώς μπορεί να εμποδίσει τη σωστή τοποθέτηση της ένεσης.

1. Το ανασυσταμένο διάλυμα του Χίαρεχ πρέπει να είναι διαυγές. Πριν τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά το διάλυμα για ύπαρξη σωματιδίων και χρωματισμό. Εάν το διάλυμα περιέχει σωματίδια, είναι νεφελώδες ή χρωματισμένο, μην πραγματοποιήσετε την ένεση.
2. Επιβεβαιώστε ξανά τη χορδή στην οποία θα γίνει η ένεση. Η θέση της ένεσης που θα επιλεγεί πρέπει να είναι η περιοχή όπου η συσπώμενη χορδή απέχει περισσότερο από τους υποκείμενους τένοντες των καμπτήρων των δακτύλων και το δέρμα συνδέεται χαλαρά με τη χορδή.
3. Κατά τη χορήγηση δύο ενέσεων στο ίδιο χέρι κατά τη διάρκεια μίας επίσκεψης θεραπείας, αρχίστε με το επηρεαζόμενο δάκτυλο στην πλέον ωλένια όψη του χεριού και συνεχίστε προς την κερκιδική όψη (π.χ. πέμπτο δάκτυλο προς δείκτη). Εντός κάθε δακτύλου, αρχίστε με την επηρεαζόμενη άρθρωση στην εγγύτερη όψη του δακτύλου και συνεχίστε προς την περιφερική όψη (π.χ. ΜΚΦ προς ΕΜΦ). Για κάθε ένεση, ακολουθήστε τα βήματα 4-10.
4. Εφαρμόστε αντισηπτικό στη θέση της ένεσης και αφήστε το δέρμα να στεγνώσει.
5. Χρησιμοποιώντας μία νέα αποστειρωμένη σύριγγα βαθμονομημένη ανά 0,01 ml με μόνιμα προσαρτημένη βελόνα χωρίς βάση ρύγχους 26 ή 27G, 12 ή 13 mm (δεν παρέχεται), αναρροφήστε επαρκή όγκο ανασυσταμένου διαλύματος για τη χορήγηση δόσης Χίαρεχ 0,58 mg η οποία απαιτείται για την ένεση:
 - **0,25 ml ανασυσταμένου Χίαρεχ για χορδές που επηρεάζουν μία ΜΚΦ άρθρωση ή**
 - **0,20 ml ανασυσταμένου Χίαρεχ για χορδές που επηρεάζουν μία ΕΜΦ άρθρωση.**
6. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στις χορδές καθώς πλησιάζουν στην περιοχή όπου βρίσκονται οι πτυχές κάμψης των ΕΜΦ αρθρώσεων. Αν πρέπει να γίνει ένεση σε μια χορδή που επηρεάζει την ΕΜΦ άρθρωση του 5^{ου} (μικρού) δακτύλου, πρέπει να δοθεί προσοχή ώστε να χορηγηθεί όσο πιο κοντά γίνεται στην πτυχή της παλαμιαίας επιφάνειας των δακτύλων και να μην εισαχθεί σε βάθος μεγαλύτερο από 2 mm έως 3 mm. Στις ΕΜΦ αρθρώσεις, η ένεση δεν πρέπει να γίνεται σε απόσταση μεγαλύτερη των 4 mm από την πτυχή της παλαμιαίας επιφάνειας των δακτύλων.
7. Με το μη επικρατούν χέρι σας, σταθεροποιήστε το χέρι του ασθενή στο οποίο θα γίνει η ένεση, πιέζοντας ταυτόχρονα τη χορδή. Με το επικρατούν χέρι σας, εισάγετε τη βελόνα στη χορδή προσέχοντας να μη βγει έξω από αυτή. Αποφύγετε να διαπεράσετε το άκρο της βελόνας μέσα από ολόκληρη τη χορδή έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα έγχυσης του Χίαρεχ σε άλλους ιστούς εκτός από τη χορδή. Μετά την τοποθέτηση της βελόνας, αν ανησυχείτε μήπως έχει εισέλθει στον καμπτήρα τένοντα, εφαρμόστε μικρή ποσότητα παθητικής κίνησης στην άπω μεσοφαλαγγική (ΑΜΦ) άρθρωση. Εάν υποψιάζεστε ότι η βελόνα έχει εισαχθεί σε τένοντα ή διαπιστωθεί παραισθησία από τον ασθενή, αποσύρετε τη βελόνα και επανατοποθετήστε την μέσα στη χορδή. Εάν η βελόνα έχει τοποθετηθεί σωστά, θα πρέπει να υπάρχει μία μικρή αντίσταση κατά τη διαδικασία της ένεσης. Βλ. Εικόνα 1 παρακάτω όπου απεικονίζεται η τεχνική της ένεσης.

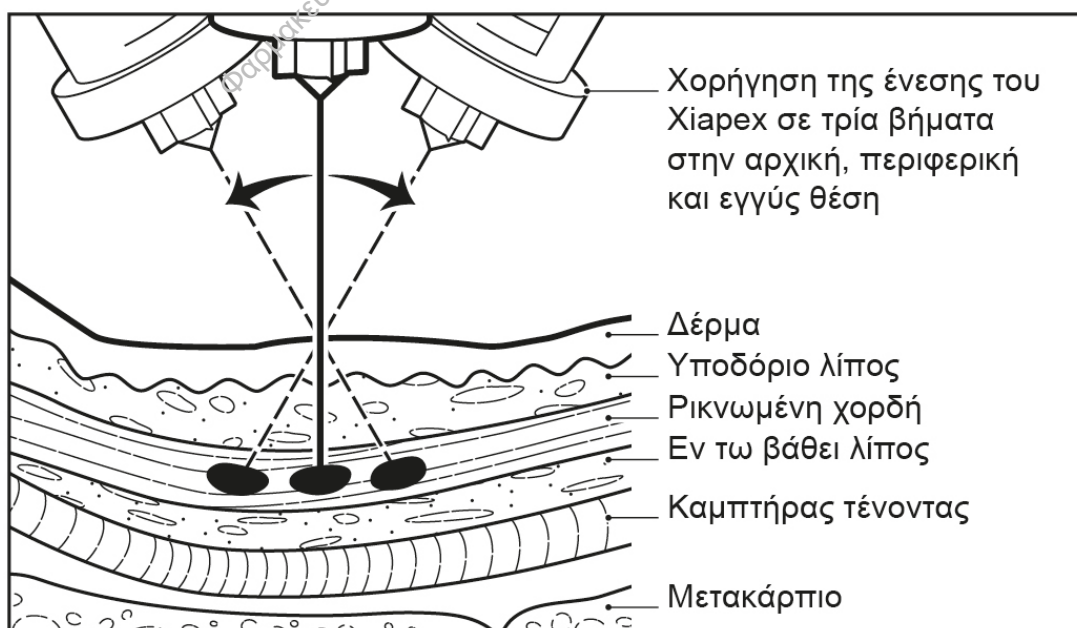
8. Αφού επιβεβαιωθείτε ότι η βελόνα είναι σωστά τοποθετημένη στη χορδή, εγχύστε περίπου το ένα τρίτο της δόσης.
9. Έπειτα, συνεχίζοντας να κρατάτε τη βελόνα κάτω από το δέρμα, αποσύρετε το άκρο της από τη χορδή και επανατοποθετήστε το σε ελαφρώς απώτερη θέση (περίπου 2-3 mm) από την αρχική ένεση στη χορδή εγχέοντας άλλο ένα τρίτο της δόσης.
10. Συνεχίζοντας και πάλι να κρατάτε τη βελόνα κάτω από το δέρμα, αποσύρετε το άκρο της από τη χορδή και επανατοποθετήστε το για τρίτη φορά σε περιφερική θέση από την αρχική ένεση (περίπου 2-3 mm) εγχέοντας το τελευταίο μέρος της δόσης μέσα στη χορδή (βλ. Εικόνα 2).

Οι εικόνες 1 και 2 παρακάτω δίνονται μόνο για ενδεικτικούς σκοπούς και δεν είναι αντιπροσωπευτικές της ακριβούς θέσης των ανατομικών δομών ενός ασθενή.

Εικόνα 1: Απεικόνιση της τεχνικής της ένεσης.



Εικόνα 2: Χορήγηση της ένεσης του Χιαρεχ στη χορδή σε τρία βήματα.



11. Τυλίξτε το χέρι του ασθενή στο οποίο θα γίνει η ένεση με έναν μαλακό και ογκώδη επίδεσμο.
12. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα ανασυσταμένου διαλύματος και διαλύτη μετά την ένεση. Μην αποθηκεύετε, μην αναμειγνύετε και μη χρησιμοποιείτε φιαλίδια που περιέχουν αχρησιμοποίητες ποσότητες ανασυσταμένου διαλύματος ή διαλύτη.
13. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς:
 - Να μην κάμπτουν και να μην εκτείνουν τα δάκτυλα του χεριού στο οποίο έγινε η ένεση για να μειωθεί η εξαγγείωση του Χίαρεχ από τη χορδή έως την ολοκλήρωση της διαδικασίας έκτασης των δακτύλων.
 - Να μην προσπαθήσουν να προκαλέσουν τη διάσπαση της χορδής στην οποία έγινε η ένεση με δικούς τους χειρισμούς σε οποιαδήποτε στιγμή.
 - Να κρατούν το χέρι στο οποίο έγινε η ένεση ψηλά για όση περισσότερη ώρα γίνεται έως την επόμενη ημέρα μετά τη διαδικασία έκτασης των δακτύλων.
 - Να επικοινωνήσουν αμέσως με το γιατρό τους αν υπάρχουν ενδείξεις λοίμωξης (π.χ., πυρετός, ρίγος, αυξανόμενη ερυθρότητα ή οίδημα) ή δυσκολεύονται να λυγίσουν το δάκτυλο μετά την υποχώρηση του πρηξίματος (συμπτώματα ρήξης τένοντα).
 - Να επισκεφτούν ξανά το γιατρό τους περίπου 24-72 ώρες μετά από κάθε ένεση για εξέταση του χεριού στο οποίο έγινε η ένεση και πιθανή διαδικασία έκτασης των δακτύλων προκειμένου να διασπασθεί η χορδή.

4. Διαδικασία έκτασης των δακτύλων

1. Κατά την επίσκεψη παρακολούθησης περίπου 24-72 ώρες μετά την ένεση, αποφανθείτε εάν έχει λυθεί η σύσπαση. Εάν συνεχίσει να παρατηρείται σύσπαση της χορδής, θα ακολουθηθεί μια παθητική διαδικασία έκτασης των δακτύλων σε μια προσπάθεια διάσπασης της χορδής.
2. Εάν υποβλήθηκαν σε θεραπεία χορδές δύο επηρεαζόμενων αρθρώσεων σε ένα δάκτυλο, εκτελέστε τη διαδικασία έκτασης των δακτύλων στη χορδή που επηρεάζει τη ΜΚΦ άρθρωση προτού εκτελέσετε τη διαδικασία στη χορδή που επηρεάζει την ΕΜΦ άρθρωση.
3. Κατά τη διαδικασία έκτασης των δακτύλων μπορεί να χρησιμοποιηθεί τοπική αναισθησία, εάν χρειασθεί.
4. Ενώ ο καρπός του ασθενή βρίσκεται σε κάμψη, ασκήστε μέτρια πίεση διάτασης στη χορδή όπου έγινε η ένεση εκτείνοντας το δάκτυλο για περίπου 10 έως 20 δευτερόλεπτα. Για χορδές που επηρεάζουν την ΕΜΦ άρθρωση, εφαρμόστε τη διαδικασία έκτασης των δακτύλων όταν η ΜΚΦ άρθρωση βρίσκεται σε κάμψη.
5. Εάν δεν καταστεί δυνατή η καταστροφή της χορδής με την πρώτη διαδικασία έκτασης των δακτύλων, μπορεί να γίνει δεύτερη και τρίτη προσπάθεια ανά διαστήματα των 5-10 λεπτών. Δεν συνιστάται να γίνουν περισσότερες από 3 προσπάθειες ανά επηρεαζόμενη άρθρωση για τη διάσπαση μιας χορδής.
6. Εάν μια χορδή δεν έχει διασπασθεί μετά από 3 προσπάθειες έκτασης ανά χορδή, μπορεί να προγραμματιστεί μια επίσκεψη παρακολούθησης περίπου 4 εβδομάδες μετά την ένεση. Εάν, σε αυτή την επίσκεψη που θα ακολουθήσει, η χορδή παραμένει σε σύσπαση, μπορεί να εφαρμοστεί επιπλέον ένεση και διαδικασία έκτασης των δακτύλων.
7. Μετά τη(τις) διαδικασία(ες) έκτασης των δακτύλων και την εφαρμογή νάρθηκα στον ασθενή (με την υπό θεραπεία άρθρωση σε μέγιστη έκταση), θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς:
 - Να μην εκτελούν επίπονες δραστηριότητες με το χέρι στο οποίο έγινε η ένεση μέχρι να τους επιτραπεί να το κάνουν.
 - Να φορούν το νάρθηκα κατά τη διάρκεια του ύπνου για διάστημα έως 4 μήνες.
 - Να εκτελούν μια σειρά ασκήσεων κάμψης και έκτασης των δακτύλων αρκετές φορές την ημέρα για αρκετούς μήνες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε ασθενείς με νόσο του Peyronie:

Οδηγίες για το πώς να τεντώσετε απαλά το πέος σας

Τεντώστε απαλά το πέος σας 3 φορές την ημέρα. Τεντώστε το πέος σας μόνο εάν το πέος σας δεν είναι σκληρό (σε στύση).

- Με το ένα χέρι, κρατήστε το άκρο του πέους σας με τα δάκτυλά σας. Με το άλλο χέρι, κρατήστε τη βάση του πέους σας με τα δάκτυλα (βλ. Εικόνα 3).
- Τραβήξτε απαλά το πέος σας μακριά από το σώμα σας στο πλήρες μήκος του και διατηρήστε το τέντωμα για 30 δευτερόλεπτα.
- Αφήστε το άκρο του πέους σας και αφήστε το πέος σας να επιστρέψει στο κανονικό του μήκος.

Εικόνα 3: Απεικόνιση του πώς να τεντώσετε το πέος σας

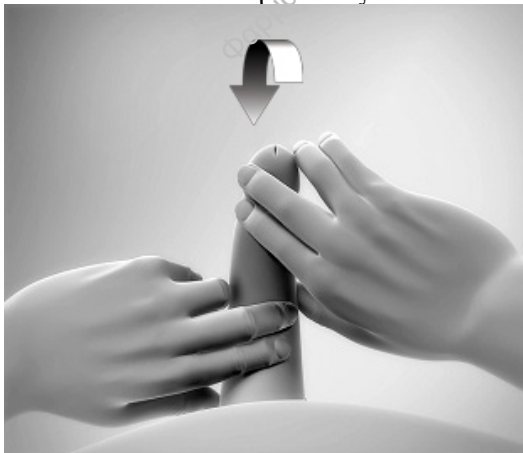


Οδηγίες για το πώς να ισιώσετε απαλά το πέος σας

Ισιώστε απαλά το πέος σας μία φορά την ημέρα. Ισιώστε το πέος σας μόνο εάν έχετε στύση η οποία συμβαίνει χωρίς σεξουαλική δραστηριότητα (αυθόρμητη στύση). Η κάμψη του πέους σας δεν πρέπει να προκαλεί κανένα πόνο ή δυσφορία.

- Κρατήστε το πέος σας με το ένα χέρι. Με το άλλο χέρι, κάμψτε το πέος σας απαλά προς την αντίθετη κατεύθυνση της καμπύλης (βλ. Εικόνα 4). Κρατήστε το πέος σας σε αυτήν την πιο ίσια θέση για 30 δευτερόλεπτα, και στη συνέχεια αφήστε το.

Εικόνα 4: Απεικόνιση του πώς να ισιώσετε το πέος σας



Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Νόσος του Peyronie

1. Διαδικασία Προετοιμασίας - Ανασύστασης

Το φιαλίδιο μίας δόσης που περιέχει το Χιαrex και το φιαλίδιο μίας δόσης που περιέχει το διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα, τα οποία προορίζονται για ανασύσταση, πρέπει να διατηρούνται στο ψυγείο.

- α) Πριν από τη χρήση, αφαιρέστε το φιαλίδιο που περιέχει τη λυοφιλοποιημένη σκόνη του Χιαrex και το φιαλίδιο που περιέχει το αραιωτικό, τα οποία προορίζονται για ανασύσταση και αφήστε τα δύο φιαλίδια να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 15 λεπτά και όχι περισσότερα από 60 λεπτά. Επιθεωρήστε οπτικά το φιαλίδιο που περιέχει το Χιαrex. Η πάστα της λυοφιλοποιημένης σκόνης πρέπει να είναι άθικτη και λευκού χρώματος.
- β) Μετά την αφαίρεση του αποσπώμενου πώματος από κάθε φιαλίδιο, χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, σκουπίστε το ελαστικό πώμα εισχώρησης και τη γύρω επιφάνεια του φιαλιδίου που περιέχει το Χιαrex και του φιαλιδίου που περιέχει το αραιωτικό για ανασύσταση με στείρα αλκοόλη (δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί κανένα άλλο αντισηπτικό).
- γ) Χρησιμοποιήστε μόνο το παρεχόμενο αραιωτικό για ανασύσταση. Το αραιωτικό περιέχει ασβέστιο το οποίο απαιτείται προκειμένου να δράσει το Χιαrex.
- δ) Χρησιμοποιώντας μια σύριγγα 1 ml η οποία είναι βαθμονομημένη ανά 0,01 ml με βελόνα 27G, 12-13 mm (δεν παρέχεται), αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο του **παρεχόμενου αραιωτικού**:

- **0,39 ml διαλύτη για την πλάκα του πέους στη νόσο του Peyronie**

- ε) Εγχύστε το αραιωτικό αργά στην πλευρά του φιαλιδίου που περιέχει τη λυοφιλοποιημένη σκόνη του Χιαrex. Μην αναστρέψετε το φιαλίδιο και μην ανακινείτε το διάλυμα. Αναδεύστε το διάλυμα αργά για να βεβαιωθείτε ότι έχει διαλυθεί όλη η λυοφιλοποιημένη κόνις.
- στ) Το ανασυσταμένο διάλυμα Χιαrex μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (20° έως 25°C) για έως μία ώρα ή στο ψυγείο στους 2° έως 8°C για έως 4 ώρες πριν από τη χορήγηση. Αν το ανασυσταμένο διάλυμα Χιαrex διατηρηθεί στο ψυγείο, αφήστε αυτό το διάλυμα να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 15 λεπτά πριν από τη χρήση.
- ζ) Απορρίψτε τη σύριγγα και τη βελόνα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση του φιαλιδίου αραιωτικού.

2. Καθορισμός της περιοχής θεραπείας

- α) Πριν από κάθε κύκλο θεραπείας, καθορίστε την περιοχή θεραπείας ως εξής:
 - Προκαλέστε στύση του πέους
 - Εντοπίστε την πλάκα στο σημείο της μέγιστης κοιλότητας (ή εστιακό σημείο) στην κάμψη του πέους
 - Επισημάνετε το σημείο με χειρουργικό μαρκαδόρο. Αυτό υποδεικνύει την περιοχή-στόχο στην πλάκα για την εναπόθεση του Χιαrex

3. Διαδικασία της ένεσης

- α) Το ανασυσταμένο διάλυμα του Χιαrex πρέπει να είναι διαυγές. Πριν τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά το διάλυμα για ύπαρξη σωματιδίων και χρωματισμό. Εάν το διάλυμα περιέχει σωματίδια, είναι νεφελώδες ή χρωματισμένο, μην πραγματοποιήσετε την ένεση.

- β) Εφαρμόστε αντισηπτικό στη θέση της ένεσης και αφήστε το δέρμα να στεγνώσει.
- γ) Χορηγήστε κατάλληλο τοπικό αναισθητικό, εάν είναι επιθυμητό.
- δ) Χρησιμοποιώντας μια νέα σύριγγα βαθμονομημένη ανά 0,01 ml με μόνιμα προσαρτημένη βελόνα χωρίς βάση ρύγχους 27G, 12 ή 13 mm (δεν παρέχεται), αναρροφήστε όγκο 0,25 ml **ανασυσταμένου διαλύματος (που περιέχει 0,58 mg Χιαrex).**
- ε) Το πέος πρέπει να βρίσκεται σε χαλαρή κατάσταση πριν την ένεση του Χιαrex. Τοποθετήστε το άκρο της βελόνας στην πλευρά της πλάκας-στόχου σε ευθυγράμμιση με το σημείο μέγιστης κοιλότητας. Προσανατολίστε τη βελόνα έτσι ώστε να εισέλθει στην πλάκα από την πλευρά, ΟΧΙ προς τα κάτω ή κατακόρυφα προς τα σηραγγώδη σώματα.
- στ) Εισαγάγετε και προωθήστε τη βελόνα εγκαρσίως διαμέσου του πλάτους της πλάκας, προς την αντίθετη πλευρά της πλάκας χωρίς να τη διαπεράσετε πλήρως. Η σωστή τοποθέτηση της βελόνας ελέγχεται και επιβεβαιώνεται διαπιστώνοντας προσεκτικά αντίσταση σε ελάχιστη συμπίεση του εμβόλου της σύριγγας.
- ζ) Με το άκρο της βελόνας τοποθετημένο εντός της πλάκας, ξεκινήστε την ένεση, διατηρώντας σταθερή πίεση για να ενέσετε αργά το φάρμακο μέσα στην πλάκα. Αποσύρετε αργά τη βελόνα έτσι ώστε να εναποθέσετε την πλήρη δόση κατά μήκος της τροχιάς της βελόνας εντός της πλάκας. Για πλάκες που είναι πλάτους μόνο μερικών χιλιοστών, η απόσταση της απόσυρσης της σύριγγας μπορεί να είναι πολύ ελάχιστη. Ο στόχος είναι πάντα η εναπόθεση της πλήρους δόσης εξ ολοκλήρου εντός της πλάκας.
- η) Κατά την πλήρη απόσυρση της βελόνας, ασκήστε απαλή πίεση στη θέση ένεσης. Τοποθετήστε επίδεσμο όπως απαιτείται.
- θ) Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα ανασυσταμένου διαλύματος και αραιωτικού μετά την ένεση. Μην αποθηκεύετε, μην αναμειγνύετε και μη χρησιμοποιείτε φιαλίδια που περιέχουν αχρησιμοποίητες ποσότητες ανασυσταμένου διαλύματος ή αραιωτικού.
- ι) Η δεύτερη ένεση κάθε κύκλου θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται σε απόσταση περίπου 2 έως 3 mm από την πρώτη ένεση.

4. Διαδικασία ρήξης της πλάκας του πέους

Η διαδικασία ρήξης της πλάκας του πέους βοηθά να ανακουφιστεί η παραμόρφωση καμπύλωσης και να ευθείαστεί ο άξονας του πέους. Στην επίσκεψη παρακολούθησης 1 έως 3 ημέρες μετά τη δεύτερη ένεση κάθε κύκλου θεραπείας, διενεργήστε μια διαδικασία ρήξης της πλάκας του πέους (όπως περιγράφεται παρακάτω) στο χαλαρό πέος για να τανύσει και να επιμηκύνει την πλάκα που έχει διασπάσει το Χιαrex:

- Χορηγήστε κατάλληλο τοπικό αναισθητικό, εάν είναι επιθυμητό.
- Φορώντας γάντια, κρατήστε την πλάκα ή σκληρυμένο τμήμα του χαλαρού πέους περίπου 1 cm εγγύς και περιφερικά της θέσης ένεσης. Αποφύγετε την άμεση πίεση στη θέση της ένεσης.
- Χρησιμοποιώντας την πλάκα-στόχο ως υπομόχλιο σημείο, χρησιμοποιήστε και τα δύο χέρια για να ασκήσετε συνεχή, σταθερή πίεση για την επιμήκυνση και τάνυση της πλάκας. Ο στόχος είναι η σταδιακή δημιουργία κάμψης αντίθετα προς την καμπύλωση του πέους του ασθενούς, με τάνυση μέχρι το σημείο της μέτριας αντίστασης. Διατηρήστε την πίεση για 30 δευτερόλεπτα, στη συνέχεια απελευθερώστε.
- Μετά από μια περίοδο ανάπαυσης 30 δευτερολέπτων, επαναλάβετε την τεχνική ρήξης της πλάκας του πέους για ένα σύνολο 3 προσπαθειών ρήξης της πλάκας στα 30 δευτερόλεπτα για κάθε προσπάθεια.

Θα πρέπει στη συνέχεια να δίνονται οδηγίες στον ασθενή για την αυτοχορήγηση ενεργειών ρήξης της πλάκας του πέους στο σπίτι καθημερινά για την περίοδο 6 εβδομάδων μετά την επίσκεψη ρήξης της πλάκας του πέους από τον γιατρό κάθε κύκλου θεραπείας, σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την κολλαγενάση από *clostridium histolyticum*, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Η επισκόπηση των δεδομένων που παρουσιάζονται στην PSUR για το Χιαrex, τα οποία καλύπτουν την περίοδο από 28 Φεβρουαρίου 2018 έως 27 Φεβρουαρίου 2019, αναγνώρισε αναφορές περιπτώσεων δακτυλικής νέκρωσης ή/και ακρωτηριασμού και δακτυλικών καταγμάτων, μετά την κυκλοφορία στην αγορά και στη βιβλιογραφία, σε ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κολλαγενάση από *clostridium histolyticum*. Λαμβάνοντας υπόψη την ευλογοφάνεια του μηχανισμού της κολλαγενάσης από *clostridium histolyticum* και της επακόλουθης διαδικασίας χειρισμού σε ασθενείς με σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren), η PRAC κρίνει ότι οι πληροφορίες προϊόντος για το Χιαrex πρέπει να επικαιροποιηθούν έτσι ώστε να περιλαμβάνουν μια προειδοποίηση σχετικά με δακτυλική νέκρωση η οποία οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε ακρωτηριασμό δακτύλου, καθώς και μια προειδοποίηση σχετικά με κατάγματα άκρας χείρας, στην παράγραφο 4.4 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Η μειωμένη περιφερική κυκλοφορία μπορεί να αποτελεί έναν παράγοντα που συντελεί στη δακτυλική νέκρωση. Για ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, π.χ. ασθενείς με οστεοπενία/οστεοπόρωση, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας χειρισμού. Η παράγραφος 4.8 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος επικαιροποιείται ώστε να συμπεριλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες «δακτυλική νέκρωση» και «δακτυλικό κάταγμα» με συχνότητα «μη γνωστές». Το φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται αναλόγως.

Επιπλέον, με βάση την ανασκόπηση των αναφορών περιπτώσεων μετά την κυκλοφορία στην αγορά που αφορούν κάταγμα πέους σε ασθενείς με νόσο του Peyronie, η PRAC κρίνει ότι οι πληροφορίες προϊόντος για το Χιαrex θα πρέπει να επικαιροποιηθούν ώστε να περιλαμβάνουν νέα διατύπωση για την παράγραφο 4.4 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και την παράγραφο 2 του Φύλλου οδηγιών χρήσης για αύξηση του ελάχιστου χρονικού διαστήματος μεταξύ της ένεσης και της συνέχισης της σεξουαλικής δραστηριότητας σε τουλάχιστον 4 εβδομάδες και την ανάγκη των ασθενών να είναι προσεκτικοί όταν αρχίζουν ξανά τη σεξουαλική δραστηριότητα.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την κολλαγενάση από *clostridium histolyticum*, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) κολλαγενάση από *clostridium histolyticum* παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας.