

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Xiapex 0,9 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 0,9 mg kolagenaze *clostridium histolyticum**

*Formulacija s dva enzima kolagenaze istovremeno izražena i prikupljena anaerobnom fermentacijom fenotipski odabranog soja bakterije *Clostridium histolyticum*.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Natrij ubrizgan po zglobu kod liječenja Dupuytrenove kontrakture:

Metakarpofalangealni (MP) zglobovi: 0,9 mg.

Proksimalni interfalangealni (PIP) zglobovi: 0,7 mg.

Natrij ubrizgan po plaku kod liječenja Peyronijeve bolesti: 0,9 mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je bijeli liofilizirani prašak.

Otapalo je bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xiapex je indiciran za:

- liječenje Dupuytrenove kontrakture u odraslih bolesnika s opipljivim tračkom.
- liječenje odraslih muškaraca s Peyronijevom bolešću s opipljivim plakom i deformirajućom zakrivljenošću od najmanje 30 stupnjeva na početku terapije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Dupuytrenova kontraktura

Xiapex mora primjenjivati liječnik s odgovarajućom obukom u ispravnoj primjeni lijeka i iskustvom u dijagnostici i liječenju Dupuytrenove bolesti.

Doziranje

Preporučena doza Xiapexa je 0,58 mg po injekciji u opipljiv Dupuytrenov tračak. Volumen potrebnog otapala i volumen rekonstituiranog Xiapexa koji će se primijeniti u Dupuytrenov tračak ovisi o vrsti zgloba koji se liječi (za upute o rekonstituciji vidjeti dio 6.6, tablicu 14).

- u tračke koji zahvaćaju MP zglobove svaka doza se primjenjuje u volumenu injekcije od 0,25 ml
- u tračke koji zahvaćaju PIP zglobove svaka doza se primjenjuje u volumenu injekcije od 0,20 ml

Tijekom jednog terapijskog posjeta mogu se primijeniti injekcije u najviše dva tračka ili dva zahvaćena zgloba na istoj šaci u skladu s postupkom davanja injekcije. Tijekom jednog terapijskog posjeta može se primijeniti injekcija u dva opipljiva tračka koja zahvaćaju dva zgloba ili se injekcija može primijeniti na dva mjesta u jedan opipljivi tračak koji zahvaća dva zgloba istog prsta. Svaka

injekcija sadrži dozu od 0,58 mg. Ako je bolest dovela do višestrukih kontraktura, dodatni tračci mogu se liječiti prilikom drugih terapijskih posjeta u razmaku od približno 4 tjedna.

Otprilike 24-72 sata nakon injekcije, po potrebi se može napraviti postupak ekstenzije prsta kako bi se olakšalo raskidanje tračka. Ako se nije postigao zadovoljavajući odgovor, injekcija i postupak ekstenzije prsta mogu se ponoviti nakon otprilike 4 tjedna. Injekcije i postupak ekstenzije prsta mogu se ponoviti do 3 puta po tračku u razmacima od približno 4 tjedna.

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja Xiapexa trenutno je ograničeno na najviše 3 injekcije po tračku i do 8 injekcija ukupno.

Peyronijeva bolest

Xiapex mora primijenjivati liječnik s odgovarajućom obukom u ispravnoj primjeni lijeka te iskusan u dijagnosticiranju i liječenju muških uroloških bolesti. Bolesnici sa zakrivljenošću penisa $>90^\circ$ nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Zbog toga se za tu skupinu liječenje ne može preporučiti.

Doziranje

Preporučena doza Xiapexa je 0,58 mg po injekciji primijenjenoj u Peyronijev plak. Volumen rekonstituiranog Xiapexa koji treba primijeniti u plak je 0,25 ml (za upute o rekonstituciji, vidjeti dio 6.6, tablicu 14). Ako postoji više plakova, treba injicirati samo u onaj koji uzrokuje deformirajuću zakrivljenost.

Kura liječenja sastoji se od najviše 4 ciklusa liječenja. Svaki ciklus liječenja sastoji se od dvije injekcije Xiapexa i jednog postupka modeliranja penisa. Druga injekcija Xiapexa primjenjuje se 1-3 dana nakon prve injekcije. Postupak modeliranja penisa provodi se 1-3 dana nakon druge injekcije svakog ciklusa liječenja. Vremenski interval između ciklusa liječenja iznosi otprilike 6 tjedana.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Zbog nedostatka mjerljive sistemske izloženosti Xiapexu u bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom te minimalne i kratkotrajne sistemske izloženosti Xiapexu u bolesnika s Peyronijevom bolešću nije potrebna prilagodba doze. Općenito nisu bile opažene razlike u sigurnosti i učinkovitosti između starijih i mlađih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Zbog nedostatka mjerljive sistemske izloženosti Xiapexu u bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom te minimalne i kratkotrajne sistemske izloženosti Xiapexu u bolesnika s Peyronijevom bolešću, nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog nedostatka mjerljive sistemske izloženosti Xiapexu u bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom te minimalne i kratkotrajne sistemske izloženosti Xiapexu u bolesnika s Peyronijevom bolešću, nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Xiapexa u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 0 do 18 godina za liječenje Dupuytrenove kontrakture.

Peyronijeva bolest nastaje isključivo kod odraslih muških bolesnika i zato nema odgovarajuće primjene Xiapexa u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 0 do 18 godina za liječenje Peyronijeve bolesti.

Način primjene

Intralezijska primjena.

Xiapex se prije intralezijske injekcije mora rekonstituirati priloženim otapalom i do odgovarajućeg volumena (vidjeti dio 6.6).

Za izvlačenje volumena rekonstituirane otopine treba upotrijebiti jednokratnu štrcaljku s oznakama na svakih 0,01 ml s trajno pričvršćenom iglom promjera 27 G i duljine 12 ili 13 mm (nije priložena). Mala količina rekonstituirane otopine ostat će u bočici.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Dupuytrenova kontraktura

Postupak injiciranja

Ne preporučuje se primjena lokalnog anestetika prije injiciranja Xiapexa u Dupuytrenov tračak, jer bi mogao omesti pravilno uvođenje injekcije.

Potrebno je potvrditi koji će se zglob liječiti (metakarpofalangealni [MP] ili proksimalni interfalangealni [PIP]), a volumen otapala potreban za rekonstituciju određen je vrstom zgloba (za PIP zglob potreban je manji volumen injekcije). Postupak injiciranja detaljno je opisan u uputi o lijeku i materijalu za obuku liječnika i mora se slijediti.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da:

- približno 24-72 sata nakon injekcije posjete liječnika radi pregleda injicirane šake i postupka ekstenzije prsta da bi se razbio tračak.
- ne savijaju ili ispružaju prste injicirane šake kako bi se smanjilo istjecanje Xiapexa iz tračka dok postupak ekstenzije prsta nije dovršen.
- nikada ne pokušavaju sami raskinuti injicirani tračak.
- injiciranu šaku drže podignutu što je više moguće do 7 dana nakon postupka ekstenzije prsta.

Postupak ekstenzije prsta

Na kontrolnom posjetu približno 24-72 sata nakon injekcije treba utvrditi je li kontraktura nestala. Ako je kontraktura s tračkom i dalje prisutna, izvrst će se postupak pasivne ekstenzije prsta kako bi se raskinulo tračak. Tijekom postupka ekstenzije prsta, ako je potrebno, može se primijeniti lokalna anestezija.

Dok je zapešće bolesnika u fleksiji treba primijeniti umjeren istežući pritisak na injicirani tračak ekstenzijom prsta tijekom približno 10 do 20 sekundi. Za tračke koji zahvaćaju PIP zglob postupak ekstenzije prsta treba izvršiti dok je MP zglob u fleksiji. Ako prvi postupak ekstenzije prsta ne dovede do raskidanja tračka, može se pokušati drugi i treći put u razmacima od 5 do 10 minuta. Ne preporučuje se više od 3 pokušaja raskidanja tračka po zahvaćenom zglobu.

Ako tračak nije raskinut nakon 3 pokušaja ekstenzije, može se dogovoriti kontrolni posjet otprilike 4 tjedna nakon injekcije. Ako je na tom sljedećem posjetu tračak još uvijek prisutan, može se dati dodatna injekcija i ponovo provesti postupak ekstenzije prsta.

Nakon postup(a)ka ekstenzije prsta i postavljanja udlage (s liječenim zglobovom u položaju maksimalne ekstenzije) bolesnicima je potrebno savjetovati da:

- ne obavljaju teške aktivnosti injiciranom šakom dok im se ne savjetuje drugačije.
- nose udlagu tijekom noći kroz 4 mjeseca.
- nekoliko puta dnevno izvode seriju vježbi fleksije i ekstenzije prsta tijekom nekoliko mjeseci.

Peyronijeva bolest

Postupak injiciranja

Po želji, može se primijeniti regionalna (penilni blok) ili topikalna anestezija prije injekcije Xiapexa. U ključnim kliničkim ispitivanjima oko 30% bolesnika dobilo je penilni blok prije injekcije.

Ciljno mjesto za primjenu lijeka u Peyronijevom plaku prepoznaje se kao točka najjače udubljenosti (ili žarišna točka) penisa u stanju erekcije i obilježava kirurškim flomasterom. Xiapex je potrebno injicirati u ciljni plak dok je penis u opuštenom stanju. Postupak injiciranja detaljno je opisan u uputi o lijeku i materijalu za obuku liječnika i mora se slijediti.

Postupak modeliranja penisa

Modeliranje penisa pomaže smanjiti deformirajuću zakrivljenost i ispraviti tijelo penisa. Na kontrolnom posjetu 1 do 3 dana nakon druge injekcije svakog ciklusa liječenja, obučeni liječnik treba provesti postupak modeliranja penisa na opuštenom penisu kako bi se plak razgrađen Xiapexom rastegnulo i produljilo. Po želji se prije modeliranja može primijeniti lokalna anestezija. Pri postupku liječnik treba nositi rukavice i uhvatiti plak ili indurirani dio opuštenog penisa otprilike 1 cm proksimalno i distalno od mjesta injiciranja. Treba izbjegavati izravan pritisak na mjesto injiciranja. Ciljni plak služi kao uporišna točka za obje ruke, kako bi se čvrsto primijenio ravnomjeran pritisak te produljio i rastegnulo plak. Cilj je postupno savijanje u smjeru suprotnom od zakrivljenosti penisa bolesnika, s istežanjem do točke umjerenog otpora. Pritisak na penis treba zadržati tijekom 30 sekundi, a zatim opustiti tijekom perioda odmora od 30 sekundi prije ponavljanja tehnike modeliranja penisa do ukupno 3 pokušaja modeliranja, s 30 sekundi za svaki pokušaj.

Kao dodatak ambulantnom postupku modeliranja penisa, bolesnicima treba dati upute za odgovarajuće samostalno svakodnevno izvođenje tehnike modeliranja penisa kod kuće u razdoblju od 6 tjedana nakon posjeta na kojem je liječnik napravio postupak modeliranja plaka penisa u svakom ciklusu liječenja, prema detaljnim uputama koje se nalaze u uputi o lijeku.

Ako je deformirajuća zakrivljenost manja od 15 stupnjeva nakon prvog, drugog ili trećeg ciklusa liječenja ili ako liječnik zaključi da daljnje liječenje nije klinički indicirano, daljnji ciklusi liječenja ne smiju se primijeniti.

Sigurnost više od jedne kure liječenja Xiapexom u liječenju Peyronijeve bolesti nije poznata.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Liječenje Peyronijevog plaka koji zahvaća uretru zbog mogućeg rizika za uretru.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Alergijske reakcije

Nakon injekcije Xiapexa mogu se razviti teške alergijske reakcije i bolesnike treba promatrati 30 minuta prije napuštanja ambulante kako bi se uočili bilo kakvi znakovi ili simptomi ozbiljne alergijske reakcije, npr. prošireno crvenilo ili osip, oticanje, stezanje u grlu ili otežano disanje. Bolesnike treba uputiti da se odmah jave liječniku ako osjete bilo koji od ovih znakova ili simptoma. Trebaju biti dostupni lijekovi za hitno liječenje mogućih alergijskih reakcija.

U kliničkom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je anafilaktička reakcija u bolesnika koji je prethodno već bio izložen Xiapexu zbog liječenja Dupuytrenove kontrakture, što pokazuje da može doći do pojave teških reakcija uključujući anafilaksiju nakon injekcija Xiapexa. Neki bolesnici s Dupuytrenovom kontrakturom razvili su IgE protutijela na lijek u većoj mjeri i u višem titru nakon uzastopnih injekcija Xiapexa.

U dvostruko slijepom dijelu tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze III u bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom, 17% bolesnika liječenih Xiapexom imalo je blage reakcije (tj. svrbež) nakon najviše 3 injekcije. Incidencija pojave svrbeža povezanog s primjenom Xiapexa u bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom povećala se nakon više injekcija Xiapexa.

U dvostruko slijepom dijelu dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze III u bolesnika s Peyronijevom bolesti, veći udio bolesnika liječenih Xiapexom (4%) u usporedbi s bolesnicima liječenima placebom (1%) imao je lokaliziran svrbež nakon najviše 4 ciklusa liječenja (uključujući najviše 8 injekcija Xiapexa). Incidencija pojave svrbeža povezanog s primjenom Xiapexa bila je slična nakon svake injekcije, bez obzira na broj primijenjenih injekcija.

Ruptura tetive ili druge ozbiljne ozljede injiciranog prsta/šake u liječenju Dupuytrenove kontrakture Xiapex se smije injicirati samo u Dupuytrenov tračak. Budući da Xiapex razgrađuje kolagen, mora se paziti da se lijek ne injicira u tetive, živce, krvne žile ili druge strukture na šaci koje sadrže kolagen. Injekcija Xiapexa u strukture koje sadrže kolagen može rezultirati oštećenjem tih struktura i mogućom trajnom ozljedom, kao što je ruptura tetive ili oštećenje ligamenta. Potreban je oprez kada se Xiapex injicira u tračke koji izazivaju kontrakturu PIP zglobova, jer klinička ispitivanja ukazuju na povećan rizik od rupture tetive i ozljede ligamenta povezano s liječenjem PIP kontraktura Xiapexom. To je osobito važno kod tračaka koji se nalaze na PIP zglobu petog prsta ruke. Kad se injicira u tračak koji zahvaća PIP zglob petog prsta ruke, igla se ne smije uvesti više od 2 do 3 mm u dubinu i ne više od 4 mm distalno od brazde korijena prsta. Bolesnicima treba savjetovati da se pridržavaju uputa za liječenje (vidjeti dio 4.2) i da se odmah jave liječniku ako imaju poteškoća sa savijanjem prsta nakon što oteklina splasne (simptomi rupture tetive).

Većina bolesnika u kojih je nastala ruptura ili ozljeda tetive/ligamenta odlučila se na kirurški popravak, koji je bio uspješan. Važna je rana dijagnoza, kao i brza procjena i liječenje, jer ruptura tetive/ozljeda ligamenta može utjecati na cjelokupnu funkciju šake.

Bolesnici s Dupuytrenovom kontrakturom koja se hvata za kožu mogu imati veći rizik od kožnih lezija koje nastaju kao posljedica farmakološkog učinka Xiapexa i postupka ekstenzije prsta na kožu iznad ciljnog tračka.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi laceracije kože koji su zahtijevali presađivanje kože nakon postupaka ekstenzije prsta. Znakove ili simptome koji mogu ukazivati na ozbiljnu ozljedu liječenog prsta/šake nakon injekcije ili manipulacije treba što prije procijeniti, jer može biti potrebna kirurška intervencija. Kontrolirano ispitivanje nakon stavljanja lijeka u promet pokazalo je da je stopa laceracije kože viša nakon istovremene primjene dvije injekcije u istu šaku (vidjeti također dio 4.8).

Prijavljeni su slučajevi nekroze prsta, koji su u nekim slučajevima doveli do amputacije dijelova prsta. U tih je bolesnika tome mogla pridonijeti već prisutna oslabljena periferna cirkulacija (npr. Raynaudov sindrom) te primjena adrenalina u kombinaciji s lokalnim anestheticima (vidjeti i dio 4.8).

Nakon postupka ekstenzije prsta prijavljeni su slučajevi prijeloma falangi prsta. Potreban je oprez pri provođenju postupaka ekstenzije prsta u bolesnika s krhkim kostima, što može biti predispozicija za prijelom falangi prsta (npr. u bolesnika s osteopenijom/osteoporozom). Ako se nakon ekstenzije razvije deformacija, bol ili pojačano oticanje prsta, preporučuje se dijagnostičko oslikavanje (vidjeti i dio 4.8).

Ruptura korpusa (fraktura penisa) ili druge ozbiljne ozljede penisa u liječenju Peyronijeve bolesti Injekcija Xiapexa u strukture koje sadrže kolagen kao što su kavernoza tijela penisa može dovesti do oštećenja tih struktura i moguće ozljede kao što je ruptura korpusa (fraktura penisa). Zbog toga se Xiapex mora injicirati samo u Peyronijev plak i treba paziti da ga se ne bi injiciralo u uretru, živce, krvne žile, kavernoza tijela ili druge strukture penisa koje sadrže kolagen.

Ruptura korpusa zabilježena je kao ozbiljna nuspojava nakon injekcije Xiapexa u 5 od 1044 bolesnika (0,5%) u kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima u Peyronijevoj bolesti. U drugih bolesnika liječenih Xiapexom (9 od 1044; 0,9%) zabilježena je kombinacija ekhimoza ili hematoma penisa, iznenadna detumescencija penisa i/ili pucketajući zvuk ili osjećaj u penisu i u tim slučajevima ne može biti isključena dijagnoza rupture korpusa.

Težak oblik hematoma penisa također je zabilježen kao nuspojava u 39 od 1044 bolesnika (3,7%) u kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima u Peyronijevoj bolesti.

Liječnici trebaju savjetovati bolesniku da pričeka najmanje 4 tjedna nakon druge injekcije u ciklusu liječenja prije nastavka seksualne aktivnosti, uz pretpostavku da su bol i oteklina dotad već prošle, a pri čemu trebaju biti oprezni kod nastavka seksualne aktivnosti.

Znakove ili simptome koji mogu ukazivati na ozbiljnu ozljedu penisa treba procijeniti što prije kako bi se otkrila ruptura korpusa ili težak oblik hematoma penisa, koji mogu zahtijevati kiruršku intervenciju.

Primjena u bolesnika s poremećajima koagulacije

Xiapex se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s poremećajima koagulacije i onih koji uzimaju antikoagulanse. U tri dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III u Dupuytrenovoj kontrakturi, u 73% bolesnika liječenih Xiapexom zabilježene su ekhimoze ili kontuzija, a u 38% krvarenje na mjestu injekcije. U dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III u Peyronijevoj bolesti 65,5% bolesnika liječenih Xiapexom razvilo je hematoma penisa i 14,5% ekhimozu penisa. Nije poznata djelotvornost i sigurnost Xiapexa u bolesnika koji primaju neki drugi antikoagulanse osim acetilsalicilne kiseline u dozi do 150 mg na dan prije primjene Xiapexa. Ne preporučuje se primjena Xiapexa u bolesnika koji su primili antikoagulanse (osim acetilsalicilne kiseline u dozi do 150 mg na dan) u razdoblju od 7 dana prije primanja injekcije Xiapexa.

Imunogeničnost

Kao na svaki drugi proteinski lijek koji nije ljudskog podrijetla, bolesnici mogu razviti protutijela i na ovaj protein koji se primjenjuje u terapijske svrhe. Tijekom kliničkih ispitivanja, uzorci krvi bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom i Peyronijevom bolešću bili su testirani na protutijela na proteinske sastavnice ovog lijeka (AUX-I i AUX-II) više puta.

U kliničkim ispitivanjima u Dupuytrenovoj kontrakturi trideset dana nakon prve injekcije, u 92% bolesnika otkrivena su cirkulirajuća protutijela na AUX-I, a u 86% bolesnika na AUX-II. Pet godina nakon prve injekcije Xiapexa 92,8% ispitanika bilo je seropozitivno na anti-AUX-I, a 93,4% na anti-AUX-II protutijela.

Gotovo su svi bolesnici imali pozitivan titar protutijela na AUX-I (97,9%) i na AUX-II (97,5%) 60 dana nakon dvije istovremene injekcije.

U kliničkim ispitivanjima u Peyronijevoj bolesti 6 tjedana nakon prvog ciklusa liječenja Xiapexom, približno 75% bolesnika imalo je protutijela protiv AUX-I i približno 55% bolesnika imalo je protutijela protiv AUX-II. Šest tjedana nakon osme injekcije (četvrtog ciklusa liječenja) Xiapexa >99% bolesnika liječenih Xiapexom razvilo je visok titar protutijela i na AUX-I i na AUX-II. Neutralizirajuća protutijela testirana su na podskupini od 70 uzoraka odabranih kao reprezentativnih za visok i nizak titar odgovora vezujućih protutijela u dvanaestom tjednu liječenja. Za svakog ispitanika čiji je uzorak iz dvanaestog tjedna odabran, odgovarajući uzorci u 6., 18., 24. te 52. tjednu također su testirani ako su bili pozitivni na vezujuća protutijela. Neutralizirajuća protutijela na AUX-I i AUX-II otkrivena su u 60% odnosno 51,8% testiranih bolesnika. Pet godina nakon prve injekcije lijeka Xiapex većina je ispitanika (> 90%) bila seropozitivna na anti-AUX-I i anti-AUX-II protutijela. Osim toga, održana je seropozitivnost na neutralizirajuća protutijela na AUX-I i AUX-II.

U bolesnika liječenih u ove dvije indikacije nije bilo nikakve očite korelacije između učestalosti razvoja protutijela, titra protutijela ili neutralizirajućeg statusa i kliničkog odgovora ili nuspojava.

Budući da enzimi u lijeku Xiapex imaju djelomično homologan slijed ljudskim matriksnim metaloproteinazama (MMP), protutijela na lijek teoretski mogu ometati ljudske MMP. Nije opaženo da je sigurnost smanjena zbog inhibicije endogenih MMP; konkretno, nisu opažene nuspojave koje bi ukazivale na razvoj ili pogoršanje autoimunih bolesti ili razvoj mišićno-koštanog sindroma. Iako u podacima o sigurnosti trenutno nema kliničkih dokaza da se mišićno-koštani sindrom razvija nakon primjene lijeka Xiapex, ta se mogućnost ne može isključiti. Ako se razvije taj sindrom, nastajat će postupno, a značajke su mu jedan ili više od sljedećih simptoma i znakova: artralgijska, mialgijska, ukočenost zglobova, ukočenost u ramenima, edem šaka, palmarna fibroza i zadebljanje ili stvaranje čvorića na tetivama.

Operacija nakon liječenja

Nije poznat učinak liječenja Xiapexom na naknadno operativno liječenje, ako bude potrebno.

Posebna stanja/bolesti penisa koja nisu bila obuhvaćena kliničkim ispitivanjima

U bolesnika s kalcificiranim plakom zbog kojeg se tehnika injiciranja ne bi mogla pravilno izvesti, bolesnika s tračcima uz hipospadiju ili bez nje, bolesnika s trombozom dorzalne arterije i/ili vene penisa, bolesnika u kojih je zakrivljenost penisa uzrokovana infiltracijom benignom ili malignom tumorskom masom, bolesnika s infektivnom infiltracijom kao kod *lymphogranuloma venereum*, bolesnika s ventralnom zakrivljenošću bilo kojeg uzroka i bolesnika s izoliranim deformitetom penisa u obliku pješčanog sata liječenje Xiapexom nije ispitivano i liječenje takvih bolesnika treba izbjegavati.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova za Xiapex. Sistemska izloženost Xiapexu nakon jedne injekcije Xiapexa u bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom nije mjerljiva, a u bolesnika s Peyronijevom bolešću sistemska izloženost Xiapexu je minimalna i kratkotrajna.

Nije bilo klinički značajnih razlika u incidenciji štetnih događaja nakon liječenja Xiapexom s obzirom na težinu početne erektilne disfunkcije ili istovremenu primjenu inhibitora fosfodiesteraze 5 (PDE5).

Iako nema kliničkog dokaza interakcije tetraciklina, antraciklinskih i/antrakinonskih antibiotika i derivata antrakinona sa Xiapexom, pokazalo se da takvi derivati inhibiraju razgradnju kolagena posredovanu matriksnim metaloproteinazama u farmakološki relevantnim koncentracijama *in vitro*. Stoga se ne preporučuje primjena Xiapexa u bolesnika koji su primali tetraciklinske antibiotike (npr. doksiciklin) unutar 14 dana prije dobivanja injekcije Xiapexa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o izlaganju trudnica Xiapexu. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost, trudnoću i embrionalni/fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja utjecaja na rođanje ili postnatalni razvoj u životinja nisu provedena, budući da su farmakokinetička ispitivanja u ljudi pokazala da se koncentracije Xiapexa u sistemskej cirkulaciji nakon injekcije u Dupuytrenov tračak ne mogu izmjeriti (vidjeti dio 5.1). Bolesnici nakon ponovne primjene razvijaju protutijela na lijek, čija se ukrižena reaktivnost s endogenim matriksnim metaloproteinazama uključuje i u trudnoću i porođaj ne može isključiti. Nije poznato postoji li rizik za porođaj i postnatalni razvoj u ljudi. Stoga se ne preporučuje primjena Xiapexa u trudnica i liječenje treba odgoditi do završetka trudnoće.

Peyronijeva bolest javlja se isključivo u odraslih muških bolesnika i zato nema relevantnih informacija za primjenu u žena. Niske razine Xiapexa bile su mjerljive u plazmi muških bolesnika do 30 minuta nakon primjene Xiapexa u plak penisa u bolesnika s Peyronijevom bolešću (vidjeti dio 5.2).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kolagenaza *clostridium histolyticum* u majčino mlijeko. Potreban je oprez kod primjene Xiapexa u dojilja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Xiapex može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog otečenosti i bola, koji mogu narušiti funkciju liječene šake kod Dupuytrenove bolesti. Drugi manji učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima koji uključuju omaglicu, paresteziju, hipoesteziju i glavobolju također su zabilježene nakon injekcije Xiapexa. Bolesnicima se mora savjetovati da izbjegavaju potencijalno opasne zadatke kao što su upravljanje vozilima i rad sa strojevima sve dok ne bude sigurno obavljati takve radnje ili dok to ne savjetuje liječnik.

4.8 Nuspojave

Dupuytrenova kontraktura

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja Xiapexa (272 od 409 bolesnika primila su do tri jednokratne injekcije Xiapexa, a 775 bolesnika primilo je istovremeno dvije injekcije u istu šaku) bile su lokalne reakcije na mjestu injekcije, kao što su periferni edem (lokalno na mjestu injekcije), kontuzija (uključujući ekhimozu) te krvarenje i bol na mjestu injekcije. Reakcije na mjestu injekcije, koje su bile vrlo česte i nastale su u goleme većine bolesnika, uglavnom su bile blage do umjerene težine i općenito su se povlačile u roku od 1-2 tjedna nakon injekcije. Zabilježene su ozbiljne nuspojave u vezi s ovim lijekom, poput ruptуре tetive (6 slučajeva), tendinitisa (1 slučaj), drugih oštećenja ligamenta (2 slučaja) i kompleksnog regionalnog bolnog sindroma (1 slučaj). Anafilaktička reakcija bila je zabilježena u jednog bolesnika prethodno liječenog Xiapexom (1 slučaj).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti sukladno sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave zabilježene u kliničkom programu su one koje su se pojavile u dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze III liječenja Dupuytrenove kontrakture u odraslih bolesnika s opipljivim tračkom (AUX-CC-857, AUX-CC-859) i kliničkim ispitivanjima istovremene primjene dvije injekcije u istu šaku (AUX-CC-864, AUX-CC-867) nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 1: Tablični popis nuspojava.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije			celulitis na mjestu injiciranja limfangitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfadenopatija	bol u limfnom čvoru	trombocitopenija limfadenitis	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost anafilaktička reakcija	
Psihijatrijski poremećaji			dezorijentacija agitiranost nesanica razdražljivost nemir	
Poremećaji živčanog sustava		parestezija hiposteziya osjećaj žarenja omaglica glavobolja	kompleksni regionalni bolni sindrom monoplegija vazovagalna sinkopa tremor hiperesteziya	
Poremećaji oka			edem vjeđa	
Krvožilni poremećaji			hematomi hipotenzija	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			dispneja hiperventilacija	
Poremećaji probavnog sustava		mučnina	proljev povraćanje bol u gornjem dijelu abdomena	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež ekhimoze	krvavi mjehur ^a mjehur osip eritem hiperhidroza	eritematozni ili makularni osip ekcem oticanje lica kožni poremećaji, kao što je ekfolijacija, lezije, bol, zatezanje, promjena boje ili krasta	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u udu	artralgija masa u pazuhu otеченост zgloba mialgija	bol u stijenci prsnog koša, preponama, vratu ili ramenu mišićno-kostana nelagoda ili ukočenost, ukočenost ili krepitacije u zglobovima nelagoda u udovima tendinitis mišićni spazam ili slabost	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			osjetljivost dojki hipertrofija dojki	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem ^c krvarenje, bol ili oticanje na mjestu injekcije osjetljivost	aksilarna bol upala toplina, eritem, upala, mjehurići ili svrbež na mjestu injekcije oticanje	lokalno oticanje vrućica bol nelagoda umor osjećaj vrućine bolest slična influenci reakcija na mjestu injekcije, malaksalost, nadraženost, anestezija, deskvamacija, čvorić ili promjena boje na mjestu injekcije nepodnošenje hladnoće u liječenim prstima	
Pretrage			opipljiv limfni čvor povišena alanin aminotransferaza povišena aspartat aminotransferaza povišena tjelesna temperatura	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	kontuzija	laceracija kože ^{a,b}	ruptura tetive ozljeda ligamenta ozljeda uda otvorena rana dehiscijencija rane	nekroza prsta ^d prijelom prsta ^d

- a Zabilježeno s većom incidencijom (vrlo često) u bolesnika koji su istovremeno primili dvije injekcije Xiapexa u istu šaku u usporedbi s ispitanicima koji su primili do tri jednokratne injekcije u placebom kontroliranim ključnim ispitivanjima faze III kod Dupuytrenove kontrakture.
- b „Laceracija kože“ uključuje „laceraciju na mjestu injekcije“ i „laceraciju“.
- c „Periferni edem“ uključuje „edem na mjestu injekcije“ i „edem“.
- d Vidjeti i dio 4.4.

Incidencija laceracije kože (29,1%) bila je viša u ispitanika koji su istovremeno primili dvije injekcije Xiapexa u ispitivanju AUX-CC-867 u kojem se koristila kontrolna skupina iz prošlosti u usporedbi s ispitanicima koji su primili do tri jednokratne injekcije u placebom kontroliranim ključnim ispitivanjima faze III (CORD I i CORD II) kod Dupuytrenove kontrakture (8,8%). Većina laceracija kože nastala je na dan manipulacije. Viša incidencija laceracije kože može se pripisati žustrijim postupcima ekstenzije prsta u bolesnika nakon što su dobili anesteziju u šaku. U ispitivanju AUX-CC-867, većina ispitanika (85%) je primila lokalnu anesteziju prije postupka ekstenzije prsta. Nije bilo drugih klinički važnih razlika u vrsti zabilježenih štetnih događaja između dvije injekcije Xiapexa istovremeno u istu šaku i do tri jednokratne injekcije Xiapexa (tj. većina štetnih događaja bila je lokalna na liječenom ekstremitetu te blagog do umjerenog intenziteta).

Ukupni sigurnosni profil u bolesnika koji su primili dvije injekcije Xiapexa istovremeno u ispitivanju AUX-CC-867 bio je sličan bez obzira na vrijeme kada se nakon injekcije izvodio postupak ekstenzije prsta (tj. 24 sata, 48 sati ili ≥ 72 sata nakon injekcije).

Peyronijeva bolest

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni sigurnosni profil bio je sličan u dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 (832 muška bolesnika, 551 bolesnik primio je Xiapex) i jednom ispitivanju faze 3 otvorenog tipa (189 muških bolesnika) u bolesnika koji su prethodno primili placebo u kontroliranim ispitivanjima. U ta dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3, većina nuspojava bile su lokalne pojave u području penisa i prepona, većinom su bile blage ili umjerene težine i većina (79%) ih se povukla unutar 14 dana od injekcije. Profil nuspojava bio je sličan nakon svake injekcije, bez obzira na broj primijenjenih injekcija. Najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 25\%$) tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja Xiapexa bile su hematoma penisa, oticanje penisa i bol u penisu. Težak oblik hematoma penisa uključujući i težak oblik hematoma na mjestu injekcije zabilježen je vrlo često.

U kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima Xiapexa u Peyronijevoj bolesti ruptura korpusa i druge ozbiljne ozljede penisa zabilježene su manje često (vidjeti dio 4.4).

Pucketajući zvuk ili osjećaj u penisu, ponekad opisan kao "škljocanje" ili "pucanje" i ponekad praćen detumescencijom, hematoma i/ili bolom, zabilježen je u 73/551 (13,2%) bolesnika liječenih Xiapexom i u 1/281 (0,3%) bolesnika liječenih placebom, u ispitivanjima 1 i 2 zajedno.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 2 prikazuje nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti sukladno sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka. Unutar svake grupe učestalosti,

nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave zabilježene u kliničkom programu su one koje su se javile u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima faze III.

Tablica 2: Tablični popis nuspojava.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije			gljivična infekcija kože infekcija infekcija gornjih dišnih putova
Poremećaji krvi i limfnog sustava			bol u limfnom čvoru eozinofilija limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost na lijek anafilaktička reakcija*
Poremećaji metabolizma i prehrane			zadržavanje tekućine
Psihijatrijski poremećaji			ne normalni snovi ne presija seksualna inhibicija
Poremećaji živčanog sustava			glavobolja omaglica disgeuzija parestezija osjećaj žarenja hiperestezija hipoestezija
Poremećaji uha i labirinta			tinitus
Srčani poremećaji			tahikardija
Krvožilni poremećaji			hematom hipertenzija krvarenje limfangiopatija površinski tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava i prsišta i sredoprja			kašalj
Poremećaji probavnog sustava			distenzija abdomena konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		krvavi mjehur promjena boje kože	eritem ulceracija na penisu eritematozni osip noćno znojenje kožni poremećaj, čvorić, granulom, mjehur, nadraženosť ili edem poremećaj pigmentacije hiperpigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			bol u leđima, pubičnoj regiji ili preponama poremećaj ligamenata bol u ligamentima mišićno-koštana nelagoda
Poremećaji bubrega i			dizurija

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
mokraćnog sustava			urgentna mikcija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	hematom penisa ^a , oticanje penisa ^b , bol u penisu ^c ili ekhimoza penisa ^d	mjehur na penisu genitalni svrbež bolna erekcija erektilna disfunkcija dispareunija eritem penisa	adhezija penisa poremećaj penisa progresija Peyronijeve bolesti seksualna disfunkcija eritem skrotuma nelagoda u genitalnom području krvarenje u genitalnom području bol u zdjelici smanjenje veličine penisa venska tromboza penisa edem skrotuma bol u skrotumu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		mjehurići ili svrbež na mjestu injekcije lokalizirani edem čvorić suprapubična bol	osjećaj vrućine reakcija ili promjena boje na mjestu injekcije pireksija oticanje astenija zimica cista induracija bolest slična influenci edem iscjedak osjetljivost
Pretrage			povišena glukoza u krvi povišen sistolički krvni tlak povišena tjelesna temperatura
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		bol prilikom postupka	fraktura penisa laceracija kože otvorena rana hematom skrotuma ozljeda zgloba ozljeda penisa

a Uključuje: hematom na mjestu injekcije i hematom penisa zabilježeni su doslovnim izrazima modrica na penisu ili modrica na mjestu injekcije u 87% bolesnika.

b Uključuje: oticanje na mjestu injekcije, edem penisa, oticanje penisa, lokalno oticanje, oticanje skrotuma i edem na mjestu injekcije.

c Uključuje: bol na mjestu injekcije, bol u penisu i nelagodu na mjestu injekcije.

d Uključuje: kontuziju, ekhimozu, krvarenje penisa i krvarenje na mjestu injekcije.

* Zabilježeno u kliničkom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji je prethodno bio izložen Xiapexu zbog liječenja Dupuytrenove kontrakture.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Očekuje se da će primjena Xiapexa u dozi većoj od preporučene biti povezana s povećanim lokalnim reakcijama na mjestu primjene injekcije. U slučaju predoziranja mora se osigurati rutinska potporna skrb i simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za poremećaje mišićno-koštanog sustava – enzimi, ATK oznaka: M09AB02

Xiapex je liofilizirani lijek za parenteralnu primjenu koji sadrži kolagenazu *Clostridium histolyticum* koja se sastoji od dvije kolagenaze u definiranom masenom omjeru. Ove kolagenaze, koje se zovu AUX-I i AUX-II, predstavnici su dvije glavne skupine kolagenaza (skupina I i skupina II) koje proizvodi *Clostridium histolyticum*. AUX-I i AUX-II jednostruki su polipeptidni lanci koji se sastoje od približno 1000 aminokiselina poznatog slijeda i prema mjerenju masenom spektrometrijom, imaju molekularnu masu od 114 kDa odnosno 113 kDa. Ta dva polipeptida pročišćeni su u kromatografskim koracima uobičajenima za odvajanje i izolaciju bioterapijskih proteina za dobivanje konzistentne, dobro definirane i kontrolirane mješavine dva enzima kolagenaze.

Budući da je proces razgradnje kolagena nakon primjene Xiapexa lokaliziran i ne zahtijeva niti izaziva mjerljive sistemske razine AUX-I i AUX-II, ne može se procijeniti primarna farmakodinamička aktivnost Xiapexa u ispitnika i stoga takva ispitivanja nisu niti pokrenuta.

Mehanizam djelovanja

Kolagenaze su proteinaze koje hidroliziraju kolagen u fiziološkim uvjetima. Xiapex se sastoji od mješavine skupine I (AUX-I) i skupine II (AUX-II) klostridijskih kolagenaza u definiranom masenom omjeru. Te dvije klase kolagenaza imaju sličnu, ali komplementarnu supstratnu specifičnost. Obje kolagenaze učinkovito cijepaju intersticijski kolagen, ali na različitim mjestima na molekuli; osim toga, odabiru različite konformacije (trostruki heliks nasuprot denaturiranom ili rascijepljenom). Zbog ovih razlika te dvije skupine enzima razgrađuju kolagen na komplementarni način. Kolagenaze skupine I (α , β , γ i η) proizvodi su gena *colG*, započinju hidrolizu kolagena u blizini amino- i karboksikraja domena trostrukog heliksa i stvaraju velike proteolitičke fragmente. Za razliku od njih, kolagenaze klase II (δ , ϵ i ζ) proizvodi su gena *colH*, mjesta s kojih započinju cijepanje smještene su u unutrašnjosti molekule kolagena i stvaraju manje kolagenske fragmente. Obje skupine kolagenaza brzo hidroliziraju želatinu (denaturirani kolagen) i male kolagenske peptide, s time da skupina II ima veći afinitet za male fragmente kolagena. Skupina I ima veći afinitet prema cijepanju netopljivog trostrukog heliksa kolagena nego kolagenaze skupine II. Zajedno te kolagenaze djeluju tako da imaju širok raspon hidrolitičkog djelovanja na kolagen.

Dupuytrenova kontraktura

Injekcija Xiapexa u Dupuytrenov tračak koji je većinom građen od intersticijskog kolagena tipa I i III dovodi do enzimatske razgradnje tračka.

Peyronijeva bolest

Znakovi i simptomi Peyronijeve bolesti uzrokovani su kolagenskim plakom. Injekcija Xiapexa u Peyronijev plak koji je većinom građen od kolagena može dovesti do enzimatske razgradnje plaka. Nakon razgradnje plaka smanjena je deformirajuća zakrivljenost penisa i bolesnikove tegobe uzrokovane Peyronijevom bolešću.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dupuytrenova kontraktura

Djelotvornost Xiapexa 0,58 mg procijenila se u dva ključna randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja, CORD I (AUX-CC-857) i CORD II (AUX-CC-859), u odraslih bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom. Populacija u dvostruko slijepim ispitivanjima sastojala se od 409 bolesnika od kojih je 272 primilo 0,58 mg Xiapexa, a 137 placebo. Srednja dob bila je 63 godine (raspon od 33 do 89 godina) i 80% bolesnika bili su muškarci. Na ulasku u ispitivanje, bolesnici u kliničkim ispitivanjima imali su: (1) fleksijsku kontrakturu prsta s opipljivim tračkom barem jednog prsta (osim palca) od 20° do 100° na metakarpofalangealnom (MP) zglobu ili od 20° do 80° na proksimalnom interfalangealnom (PIP) zglobu i (2) pozitivan "test površine stola" definiran kao nemogućnost da zahvaćeni prst(i) budu priljubljeni uz površinu stola istovremeno s dlanom. U tračak koji zahvaća određeni primarni zglob primijenilo se 3 injekcije od 0,58 mg Xiapexa ili placebo. Postupak ekstenzije prsta napravljen je po potrebi, približno 24 sata nakon injekcije, kako bi se olakšalo razbijanje tračka. Injekcije su se davale u razmaku od približno 4 tjedna.

Primarni ishod svakog ispitivanja bio je procijeniti udio bolesnika u kojih se postiglo smanjenje kontrakture odabranog primarnog zgloba (MP ili PIP) na 5° ili manje u odnosu na normalu, približno 4 tjedna nakon posljednje injekcije u taj zglob. Ostali ishodi uključivali su smanjenje stupnja kontrakture za $\geq 50\%$ u odnosu na početni, postotak promjene u odnosu na početni stupanj kontrakture, promjenu opsega pokreta u odnosu na početni, opću procjenu zadovoljstva liječenjem ispitanika i liječničku opću procjenu težine stanja.

Xiapex je pokazao klinički značajnu korist u usporedbi s placebom u jednom postotku bolesnika koji su postigli primarni ishod smanjenja kontrakture svih liječenih zglobova na 5° ili manje, približno 4 tjedna nakon posljednje injekcije (MP plus PIP, samo MP, samo PIP). U bolesnika u kojih se postiglo da kontraktura odabranog zgloba bude 5° ili manja, prosječni broj injekcija potrebnih da se to postigne u ova dva ispitivanja iznosio je 1,5. Xiapex je također pokazao klinički značajnu korist u usporedbi s placebom u smanjivanju stupnja kontrakture i povećanju opsega pokreta u odnosu na početno stanje svih liječenih zglobova (MP plus PIP, samo MP, samo PIP) i opće procjene ispitanika zadovoljstvom liječenja.

Tablica 3 prikazuje demografska obilježja ispitivane populacije i obilježja na početku ispitivanja, a tablice 4-5 donose rezultate glavnih ciljeva za djelotvornost mjerene u dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja CORD I (AUX-CC-857) i CORD II (AUX-CC-859).

Tablica 3.
Demografska obilježja i obilježja na početku ispitivanja
Dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III (CORD I, CORD II)

VARIJABLA	Xiapex (N=249)	Placebo (N=125)
Dob (godine) prosjek	62,7	64,2
Dobna skupina (godine), 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)
Spol, n (%)		
muškarci	210 (84,3)	91 (72,8)
žene	39 (15,7)	34 (27,2)
Dupuytrenova bolest u obiteljskoj anamnezi n (%)		
da	107 (43,0)	62 (49,6)
ne	142 (57,0)	63 (50,4)
Liječnička ocjena početne težine		
blaga	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
umjerena	148 (59,8 %)	71 (56,8 %)
jaka	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
nedostaje ¹	2 (0,8 %)	-

Napomena: Uključuje sve bolesnike koji su primili najmanje 1 injekciju lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju (Xiapex 0,58 mg ili placebo).

¹ Nije korišteno za izračunavanje postotka liječnički ocjenjene početne težine – stvarni nazivnik koji se koristio je N=247.

Tablica 4.
Postotak bolesnika u kojih se postiglo smanjenje kontraktura na 5° ili manje
(posljednja injekcija)

PRIMARNO LIJEČENI ZGLOBOVI	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Svi zglobovi	N=203^c	N=103^c	N=45	N=21
p-vrijednost	64,0 % <0,001	6,8 % -	44,4 % <0,001	4,8 % -
MP zglobovi^a	N=133	N=69	N=20	N=11
p-vrijednost	76,7 % <0,001	7,2 % -	65,0 % 0,003	9,1 % -
PIP zglobovi^b	N=70	N=34	N=25	N=10
p-vrijednost	40,0 % <0,001	5,9 % -	28,0 % 0,069	0,0 % -

^a Metakarpofalangealni zglob; ^b Proksimalni interfalangealni zglob; ^c 2 primarna zglobova bila su isključena iz analize djelotvornosti (1 zglob iz skupine koja je primala placebo nije bio procijenjen i 1 zglob iz skupine liječene Xiapexom imao je početnu kontrakturu od 0 stupnjeva prije liječenja).

Tablica 5.
Prosječno povećanje opsega pokreta u odnosu na početno
(posljednja injekcija)

PRIMARNO LIJEČENI ZGLOBOVI	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Svi zglobovi	N=203^c	N=103^c	N=45	N=21
Početni prosjek (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Završni prosjek (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Prosječno povećanje (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
MP zglobovi^a	N=133	N=69	N=20	N=11
Početni prosjek (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Završni prosjek (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Prosječno povećanje (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
PIP zglobovi^b	N=70	N=34	N=25	N=10
Početni prosjek (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Završni prosjek (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Prosječno povećanje (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a Metakarpofalangealni zglob; ^b Proksimalni interfalangealni zglob. ^c Jedna primarna zgloba bila su isključena iz analize djelotvornosti (1 zglob iz skupine koja je primala placebo nije bio procijenjen i 1 zglob iz skupine liječene Xiapexom imao je početnu kontrakturu od 0 stupnjeva prije liječenja).

Sve p-vrijednosti bile su < 0,001 za sve usporedbe između Xiapexa i placeba, osim PIP zglobova u ispitivanju CORD II koji nisu bili pogodni za statističko testiranje zbog hijerarhijskog postupka testiranja.

Zabilježena promjena težine kontrakture prema ocjeni liječnika bila je jako poboljšana ili dosta poboljšana u 86% odnosno 80% ispitanika u skupini koja je primala Xiapex u usporedbi s 3% odnosno 5% ispitanika u skupini koja je primala placebo u ispitivanjima CORD I i CORD II ($p < 0,001$). Na temelju bolesnikove opće procjene zadovoljstva liječenjem, više od 85% ispitanika u ispitivanjima CORD I i CORD II izjavilo je da su dosta zadovoljni ili jako zadovoljni liječenjem Xiapexom nasuprot približno 30% liječenih placebo (p < 0,001). Veće zadovoljstvo bolesnika koreliralo je s poboljšanim rasponom pokreta ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Liječenje istovremenom primjenom dvije injekcije

Istovremena primjena dvije injekcije Xiapexa u Dupuytrenove tračke na istoj šaci bila je procijenjena u kliničkom ispitivanju AXA-CC-867, multicentričnom ispitivanju otvorenog tipa s kontrolnom skupinom iz prošlosti, koje je provedeno u 715 odraslih ispitanika (1450 injekcija Xiapexa) s Dupuytrenovom kontrakturom. Postupci ekstenzije prsta bili su provedeni približno 24 do 72 sata nakon injekcije.

Primarni ishod djelotvornosti bio je fiksna fleksijska kontraktura u podskupini s liječenim parom zglobova. Uglavnom je bilo opaženo značajno prosječno poboljšanje (74,4%) fiksne fleksijske kontrakture od početnog stanja do 31. dana nakon istovremene primjene dvije injekcije Xiapexa u dozi od 0,58 mg (jedna injekcija po zglobu) u istu šaku; vidjeti tablicu 6.

Poboljšanje je bilo opaženo bez obzira na vrstu zgloba ili zahvaćeni prst (raspon: 60,5% do 83,9%). Također je bilo opaženo poboljšanje cjelokupne fiksne fleksijske kontrakture neovisno o tome je li se ekstenzija prsta provela 24 sata, 48 sati ili 72 sata nakon injekcije, uz srednju vrijednost poboljšanja 31. dana od 75,2%, 74,8% odnosno 72,4%. U svim podskupinama s liječenim parom zglobova, 31. dana bilo je opaženo i poboljšanje u rasponu pokreta u odnosu na početno stanje; vidjeti tablicu 6.

Tablica 6.

Cjelokupna fiksna fleksijska kontraktura i raspon pokreta nakon istovremene primjene dvije injekcije Xiapexa u dozi od 0,58 mg u istu šaku, populacija mITT, ispitivanje AUX-CC-867 (prvi ciklus liječenja)

	Isti prst, 1 MP, 1 PIP (n=350)	Različiti prsti, oba MP (n=244)	Različiti prsti, oba PIP (n=72)	Različiti prsti, 1 MP, 1 PIP (n=58)	Ukupno (n=724)
Ukupni FFC (°)					
Početno stanje, srednja vrijednost (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
31. dan, srednja vrijednost (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Promjena, srednja vrijednost (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
% promjene, srednja vrijednost (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
Ukupni ROM (°)					
Početno stanje, srednja vrijednost (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
31. dan, srednja vrijednost (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Promjena, srednja vrijednost (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FFC = fiksna fleksijska kontraktura

ROM = raspon pokreta

Klinički uspjeh (smanjenje kontrakture na $\leq 5^\circ$ unutar 30 dana) nakon dvije istovremeno primijenjene injekcije Xiapexa (jedna po zglobu) u istu šaku postignut je u većine MP zglobova (64,6%) u usporedbi s 28,6% PIP zglobova nakon jedne injekcije po zahvaćenom zglobu. Vrijeme do ekstenzije prsta nakon injekcije nije utjecalo na stopu kliničkog uspjeha ni kod MP niti kod PIP zglobova. Klinički značajno poboljšanje u funkciji šake utvrđeno na temelju rezultata na ljestvici URAM (Unite Rhumatologique des Affections de la Main) bilo je opaženo 31. (-11,3) i 61. dana (-12,3).

Dugoročna djelotvornost i sigurnost

Provedeno je dugoročno praćenje bez liječenja tijekom druge do pete godine ispitivanja (AUX-CC-860) kako bi se procijenio recidiv kontrakture i dugoročna sigurnost u ispitanika koji su primili do 8 pojedinačnih injekcija Xiapexa od 0,58 mg u prethodnom otvorenom ili dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 s otvorenim produžetkom. Nisu uočeni novi sigurnosni signali u ispitanika praćenih 5 godina nakon prve injekcije Xiapexa primljene u prethodnom kliničkom ispitivanju. Većina štetnih događaja zabilježenih tijekom razdoblja dugoročnog praćenja nije bila ozbiljna, bila je blagog do umjerenog intenziteta te nije bila povezana s lokalnom primjenom Xiapexa. Ovi podaci podupiru dugoročni sigurnosni profil Xiapexa potvrđujući da nisu uočeni novi sigurnosni rizici tijekom petogodišnjeg razdoblja praćenja.

Recidiv kontrakture bio je procijenjen na uspješno liječenim zglobovima (tj. ispitanicima koji su postigli smanjenje kontrakture na 5° ili manje na procjeni 30. dana nakon posljednje injekcije Xiapexa u prethodnom ispitivanju) i bio je definiran kao povećanje kontrakture zgloba za najmanje 20° u prisutnosti opipljivog tračka ili podvrgavanje zgloba medicinskom ili kirurškom zahvatu prvenstveno zato da bi se ispravila nova Dupuytrenova kontraktura ili njeno pogoršanje na tom zglobu. Podaci o stopama recidiva kontraktura u dugoročnom praćenju nakon uspješnog liječenja XIAPEXOM prikazani su u tablici 7.

Tablica 7.

Stope recidiva kontraktura u dugoročnom praćenju za zglobove uspješno liječene XIAPEXOM

Razdoblje praćenja (dani)	N (%) zglobova u pojedinom razdoblju ^a	N (%) zglobova s recidivom u pojedinom razdoblju ^b	Kumulativni nominalni recidiv po vrsti zglobova (%)		Kumulativna nominalna stopa recidiva (%) ^c	Nominalna promjena stope recidiva naspram prethodne godine (%)
			MP	PIP		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1096-1460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1461-1825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^a Zglob je ubrojen u pojedino razdoblje ako je trajanje procjene padalo u to razdoblje. Trajanje procjene počinjalo je na dan postignutog uspjeha (posjet nakon posljednje injekcije pri kojem je prvi put zabilježeno 0 - 5°). Trajanje procjene završavalo je pri zadnjem dostupnom mjerenju ili na dan medicinske intervencije za zglobove koji nisu imali recidiv i na dan recidiva za zglobove na kojima je došlo do recidiva kontraktura.

^b Kao zglob s recidivom je označen zglob koji je ispitivač ocijenio kao onaj kod kojeg je došlo do pogoršanja Dupuytrenove kontraktura zbog nastanka opipljivog tračka. Dan recidiva je dan posjeta na kojem je zabilježen recidiv ili dan intervencije ako je zglob liječen zbog pogoršanja Dupuytrenove kontraktura. Za zglobove za koje je zabilježen recidiv u prethodnom ispitivanju, kao dan recidiva uzet je dan prvog posjeta s fiksnom fleksijskom kontrakturom od 20° ili više nakon prijave recidiva.

^c Nominalna stopa recidiva bila je ukupan broj recidiva koji su nastupili prije posljednjeg dana razdoblja podijeljen s ukupnim brojem zglobova (×100).

Ponovno liječenje recidiva kontraktura

Ispitivanje AUX-CC-862 provedeno je u bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom u kojih je došlo do recidiva kontraktura u zglobu koji je bio uspješno liječen Xiapexom u prethodnom kliničkom ispitivanju. Nisu uočeni novi sigurnosni signali u ispitanika koji su ponovno liječeni Xiapexom. Većina nuspojava nije bila ozbiljna, bila je blagog do umjerenog intenziteta i povezana s lokalnom primjenom Xiapexa ili postupkom ekstenzije prsta kako bi se olakšalo raskidanje tračka. Klinička djelotvornost u ispitivanju AUX-CC-862 bila je slična onoj zabilježenoj u ispitivanjima CORD I i CORD II. U ispitivanju AUX-CC-862, u 64,5% MP zglobova s recidivom i 45,0% PIP zglobova s recidivom postignut je klinički uspjeh nakon ponovnog liječenja s najviše 3 injekcije Xiapexa.

U AUX-CC-862 ispitivanju ponovnog liječenja procijenjena je moguća križna reaktivnost 150 uzoraka pozitivnih na anti-AUX-I protutijela i 149 uzoraka pozitivnih na anti-AUX-II protutijela s ljudskim MMP 1, 2, 3, 8 i 13. Rezultati nisu pokazali križnu reaktivnost ni s jednom od pet ispitivanih matriksnih metaloproteinaza.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xiapex u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Dupuytrenove kontraktura (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Peyronijeva bolest

Djelotvornost Xiapexa procijenjena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja, Ispitivanju 1 (AUX-CC-803) i Ispitivanju 2 (AUX-CC-804), u odraslih muškaraca s Peyronijevom bolešću. Populacija u dvostruko slijepim ispitivanjima sastojala se od 832 mušaka

bolesnika od kojih je 551 bolesnik primio Xiapex, a 281 placebo. Medijan dobi iznosio je 58 godina (raspon 23 do 84 godine). Na ulasku u ispitivanje, bolesnici su morali imati deformirajuću zakrivljenost penisa od najmanje 30 stupnjeva u stabilnoj fazi Peyronijeve bolesti. Bolesnici koji su imali ventralnu deformirajuću zakrivljenost, izolirani deformitet u obliku pješčanog sata ili kalcificirani plak koji bi mogao ometati pravilno izvođenje tehnike injiciranja bili su isključeni. Na početku ispitivanja, većina bolesnika (98%) nije imala bol u penisu ili je ona bila blaga.

U ovim ispitivanjima bolesnici su primili najviše 4 ciklusa liječenja Xiapexom ili placebo (u 0., 6., 12. i 18. tjednu) i zatim su praćeni tijekom razdoblja praćenja bez liječenja (24.-52. tjedan). U svakom ciklusu liječenja primijenjene su dvije injekcije s 0,58 mg Xiapexa ili placeba u razmaku od 1 do 3 dana. Postupak modeliranja penisa proveden je bolesnicima u ispitivačkom centru 1 do 3 dana nakon druge injekcije u ciklusu. Ciklus liječenja ponavljao se u razmacima od 6 tjedana još najviše 3 puta, do najviše 8 postupaka injiciranja i ukupno 4 postupka modeliranja. Bolesnicima su dodatno date upute kako da provode modeliranje penisa kod kuće tijekom 6 tjedana nakon svakog ciklusa liječenja.

U Ispitivanjima 1 i 2 dodatni primarni ciljevi bili su:

- postotak promjene deformirajuće zakrivljenosti penisa od početka ispitivanja do 52. tjedna i
- promjena od početka ispitivanja do 52. tjedna u dijelu "tegobe" upitnika za Peyronijevu bolest (engl. *Peyronie's Disease Questionnaire*, PDQ)

U dijelu "tegobe" boduju se sljedeće sastavnice koje bolesnik zabilježi: zabrinutost zbog bolne erekcije, pojava erekcije i utjecaj Peyronijeve bolesti na snošaj i na učestalost snošaja.

Liječenje Xiapexom u usporedbi s placebo značajno je poboljšalo deformirajuću zakrivljenost penisa u bolesnika s Peyronijevom bolešću (tablica 9). Poboljšanje deformirajuće zakrivljenosti bilo je numerički slično u bolesnika s početnom zakrivljenošću od 30 do 60 stupnjeva i u onih s deformirajućom zakrivljenošću od 61 do 90 stupnjeva.

U bolesnika koji su primali Xiapex tegobe povezane s Peyronijevom bolešću znatno su se smanjile u usporedbi s onima koji su primali placebo (tablica 10). Smanjenje bodova u dijelu "tegobe" bilo je numerički slično u skupinama bolesnika stratificiranih prema stupnju početne deformirajuće zakrivljenosti (30-60 stupnjeva i 61-90 stupnjeva).

U tablici 8 prikazana su početna obilježja bolesti ispitivane populacije, a u tablicama 9 i 10 rezultati dvaju primarnih ishoda djelotvornosti mjerenih u 2 dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja AUX-CC-803 i AUX-CC-804.

Tablica 8. Početna obilježja bolesnika^a s Peyronijevom bolešću (PB)

	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
	XIAPEX N=277	Placebo N=140	XIAPEX N=274	Placebo N=141
Srednja dob (godine) (min-maks.)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Srednje trajanje PB (godine) (min-maks.)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Srednja deformirajuća zakrivljenost penisa (stupnjevi) (min-maks.)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Upitnik za Peyronijevu bolest (PDQ) ^b , – Srednji broj bodova u dijelu "tegobe" zabilježen od strane bolesnika (raspon: 0-16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Erektilna disfunkcija u anamnezi N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Ispitanici su bili iz ITT populacije i primili su najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka u Ispitivanju 1 ili 2

^b Svaka procjena upitnikom PDQ zahtijevala je da ispitanici imaju vaginalni snošaj unutar 3 mjeseca prije ispunjavanja upitnika

^c Veći broj bodova označava teže simptome

Tablica 9. Srednji postotak promjene deformirajuće zakrivljenosti penisa od početka ispitivanja do 52. tjedna – Ispitivanja 1 i 2

	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Početna srednja vrijednost (stupnjevi)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Srednji postotak promjene ^a	-35,0%	-17,8%	-33,2%	-21,8%
Razlika između liječenja (95% CI)	-17,2% ^b (-26,7%, -7,6%)		-11,4% ^b (-19,5%, -3,3%)	

^a Srednji postotak promjene, razlika između liječenja, 95% CI i p-vrijednost temeljeni su na ANOVA modelu s faktorima za liječenje i stratumom početne zakrivljenosti penisa te njihovom interakcijom uz primjenu LOCF metode (metoda prijenosa posljednjeg zabilježenog rezultata) u modificiranoj ITT populaciji (modificirana populacija koju se namjeravalo liječiti, mITT). mITT populacija bila je definirana kao svi randomizirani ispitanici koji su prošli i mjerenje deformirajuće zakrivljenosti penisa i procjenu PDQ upitnikom na početku ispitivanja i još jednom ili više puta tijekom ispitivanja.

^b p-vrijednost <0,01

Tablica 10. Srednja promjena broja bodova u dijelu "tegobe" upitnika za Peyronijevu bolest od početka ispitivanja do 52. tjedna - Ispitivanja 1 i 2

	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Početna srednja vrijednost	7,5	7,4	7,4	8,2
Srednja promjena ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Razlika između liječenja (95% CI)	-1,2 ^b (-2,4, -0,03)		-1,1 ^b (-2,1, -0,002)	

^a Srednja promjena, razlika između liječenja, 95% CI i p-vrijednost temeljeni su na ANOVA modelu s faktorima za liječenje i stratumom početne zakrivljenosti penisa te njihovom interakcijom uz primjenu LOCF metode (metoda prijenosa posljednjeg zabilježenog rezultata) u modificiranoj ITT populaciji (modificirana populacija koju se namjeravalo liječiti, mITT). mITT populacija bila je definirana kao svi randomizirani ispitanici koji su prošli i mjerenje deformirajuće zakrivljenosti penisa i procjenu PDQ upitnikom na početku ispitivanja i još jednom ili više puta tijekom ispitivanja.

^b p-vrijednost <0,05.

Xiapex nije bio povezan sa skraćivanjem duljine penisa u kliničkim ispitivanjima liječenja Peyronijeve bolesti.

Ispitivanje faze 3 otvorenog tipa, AUX-CC-806, procijenilo je sigurnost i djelotvornost Xiapexa. Kriteriji uključenja i isključenja u tom ispitivanju, kao i raspored liječenja i koprimarni ishodi djelotvornosti bili su isti kao i u pivotalnim ispitivanjima AUX-CC-803 i AUX-CC-804. Međutim, bolesnici su bili praćeni do 36 tjedana. Ukupno je 189 bolesnika bilo uključeno i liječeno Xiapexom. Svi su bolesnici bili sudjelovali i završili ispitivanja AUX-CC-803 ili AUX-CC-804, u kojima su primali placebo.

Medijan dobi uključenih bolesnika iznosio je 60 godina, u rasponu između 33 i 77 godina. Medijan trajanja bolesti iznosio je 4,9 godina (raspon: od 2,0 do 27,9 godina). Erektalna disfunkcija bila je prijavljena u 52,9% bolesnika, a 27,5% prijavilo je prethodnu traumu penisa.

Tablice 11-12 prikazuju rezultate koprimarnih ishoda djelotvornosti mjerenih u ispitivanju faze 3 otvorenog tipa AUX-CC-806.

Tablica 11. Srednja vrijednost postotka promjene od početne deformirajuće zakrivljenosti u 36. tjednu (LOCF) (mITT* populacija) – ispitivanje AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Početna vrijednost Srednja vrijednost (SD) Min., maks.	46,9 (12,00) 30, 85
Vrijednost u 36. tjednu (LOCF) Srednja vrijednost (SD) Min., maks.	29,9 (15,56) 0, 80
% promjene od početne vrijednosti Srednja vrijednost (SD) Min., maks. 95% CI srednje vrijednosti**	-36,3 (30,72) -100, 100 -41,6, -30,9

* mITT populacija bila je definirana kao svi randomizirani ispitanici koji su prošli i mjerenje deformirajuće zakrivljenosti penisa i procjenu PDQ upitnikom na početku ispitivanja i još jednom ili više puta tijekom ispitivanja.

**Na temelju 95% CI srednje vrijednosti ne uključujući nulu, postotak promjene od početne vrijednosti smatrao se statistički značajnim.

Tablica 12. Srednja vrijednost promjene od početnog broja bodova za „tegobe“ na upitniku za Peyronijevu bolest u 36. tjednu (LOCF) (mITT* populacija) – ispitivanje AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Početna vrijednost Srednja vrijednost (SD) Min., maks.	6,3 (3,60) 1, 15
Vrijednost u 36. tjednu (LOCF) Srednja vrijednost (SD) Min., maks.	3,9 (3,65) 0, 16
Promjena od početne vrijednosti Srednja vrijednost (SD) Min., maks. 95% CI srednje vrijednosti**	-2,4 (3,34) -12, 7 -3,0, -1,8

* mITT populacija bila je definirana kao svi randomizirani ispitanici koji su prošli i mjerenje deformirajuće zakrivljenosti penisa i procjenu PDQ upitnikom na početku ispitivanja i još jednom ili više puta tijekom ispitivanja.

**Na temelju 95% CI srednje vrijednosti ne uključujući nulu, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti smatrala se statistički značajnom.

Za eksplorativnu analizu, seksualne partnerice su na probirnom posjetu i u 36. tjednu odgovorile na dva upitnika: upitnik PDQ za seksualne partnerice (prilagođeni dijelovi „tegobe“ i „psihološki simptomi“ Peyronijeve bolesti upitnika PDQ za muškarce, s rasponom bodova od 0 do 12) i Indeks ženske spolne funkcije (engl., *Female Sexual Function Index* - FSFI, ljestvica od 2 do 36, gdje veći broj bodova predstavlja bolje seksualno funkcioniranje). U ispitivanju je sudjelovalo ukupno 30 partnerica. Srednja vrijednost (SD) bodova na upitniku PDQ za žene iznosila je 4,7 (3,61) na početku i 2,7 (3,06) u 36. tjednu, tj. promjena od početne vrijednosti za -2,0. Srednja vrijednost (SD) bodova na FSFI-ju iznosila je 20,56 (10,08) na početku i 26,72 (7,73) u 36. tjednu, promjena od početne vrijednosti za 7,54.

Dugoročna djelotvornost i sigurnost

Provedeno je ispitivanje faze IV (AUX-CC-810) s dugoročnim praćenjem bez liječenja kako bi se procijenila djelotvornost i sigurnost u razdoblju do 5 godina nakon prve injekcije Xiapexa primijenjene u ključnim 12-mjesečnim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze III ili u 9-mjesečnim, otvorenim ispitivanjima faze III. Tijekom petogodišnjeg razdoblja praćenja (tablica 13) ispitanici su pokazali poboljšanje u zakrivljenosti penisa i tegobama prema PQD upitniku u usporedbi sa zadnjom opaženom vrijednošću u prethodnim ispitivanjima faze III. Nije bilo promjena u rezultatu prema međunarodnom indeksu erektilne funkcije (engl. *international index of erectile function*, IIEF). Tijekom tog petogodišnjeg razdoblja praćenja nisu utvrđeni nikakvi novi sigurnosni signali.

Tablica 13: Varijable dugoročne djelotvornosti – ispitivanje AUX-CC-810

	Početna vrijednost ^a	Referentna vrijednost ^b	2. godina	3. godina	4. godina	5. godina
Zakrivljenost* (stupnjevi)	N=247	N=247	N=51	N=43	N=225	N=180
Srednja vrijednost±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
Medijan	50,0	30,0	26,0	27,0	30,0	29,5
Min.; maks.	30; 90	0; 81	0; 55	0; 60	0; 85	0; 70
Tegobe prema PDQ-u**	N=183	N=183	N=34	N=29	N=154	N=123
Srednja vrijednost±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
Medijan	6,0	2,0	2,5	1,0	1,0	1,0
Min.; maks.	0; 15	0; 14	0; 14	0; 9	0; 12	0; 13
Eretilna funkcija prema IIEFu**	N=181	N=183	N=37	N=31	N=167	N=134
Srednja vrijednost±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
Medijan	26,0	27,0	26,0	26,0	27,0	27,0
Min.; maks.	2; 30	3; 30	3; 30	1; 30	3; 30	1; 30

^a Početna vrijednost definirana je kao zadnja opažena vrijednost prije prve injekcije Xiapexa u prethodnom ispitivanju faze III (tj., u ispitivanju AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 ili AUX-CC-806)

^b Referentna vrijednost definirana je kao zadnja dostupna vrijednost nakon početne vrijednosti opažena u prethodnom ispitivanju faze III (tj. ispitivanju AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 ili AUX-CC-806)

* Napomena: 29 ispitanika bilo je isključeno iz ove analize. Tijekom trajanja ispitivanja bez liječenja (AUX-CC-810), 9 ispitanika primilo je komercijalno dostupan Xiapex, dvama je ispitanicima ugrađen penilni implantat, dok je u 18 ispitanika prethodno provedena kirurška intervencija za liječenje Peyroniejeve bolesti.

**Napomena: 22 ispitanika bila su isključena iz ove analize. Tijekom trajanja ispitivanja bez liječenja (AUX-CC-810), 9 ispitanika primilo je komercijalno dostupan Xiapex, jednom je ispitaniku ugrađen penilni implantat, dok je u 12 ispitanika prethodno provedena kirurška intervencija za liječenje Peyroniejeve bolesti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xiapex u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Peyroniejeve bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene bilo jedne doze od 0,58 mg Xiapexa u 16 bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom, bilo dvije istovremene injekcije Xiapexa u dozi od 0,58 mg u istu šaku u 12 bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom nisu otkrivene mjerljive razine Xiapexa u plazmi u razdoblju od 5 minuta do 30 dana nakon injekcije.

Nakon svake od ukupno dvije intralezijske primjene 0,58 mg Xiapexa u plak penisa u razmaku od 24 sata u 19 bolesnika s Peyronijevom bolešću, razine AUX-I i AUX-II u plazmi bolesnika s mjerljivim razinama (82% za AUX-I i 40% za AUX-II) bile su minimalne i kratkotrajne. Najveće individualne koncentracije AUX-I u plazmi bile su <29 ng/ml, a AUX-II <71 ng/ml. Sve razine u plazmi bile su ispod granice kvantifikacije unutar 30 minuta od primjene. Nije bilo dokaza o nakupljanju nakon dvije uzastopne injekcije Xiapexa primijenjene u razmaku od 24 sata. Nijedan bolesnik nije imao mjerljive razine u plazmi 15 minuta nakon modeliranja plaka 3. dana (tj. 24 sata nakon 2. injekcije 2. dana).

Distribucija

Klinička ispitivanja Xiapexa primijenjenog putem lokalne injekcije u Dupuytrenov tračak ili u Peyronijev plak do danas nisu pokazala dokaze sistemske toksičnosti.

Biotransformacija

Budući da Xiapex nije supstrat citokroma P450 niti nekog drugog enzimskog puta kojim se metaboliziraju lijekovi i budući da se ne očekuju nikakvi aktivni metaboliti, nisu provedena ispitivanja metabolizma.

Eliminacija

Nisu provedena uobičajena ispitivanja eliminacije. Sistemska izloženost Xiapexu nakon jedne injekcije Xiapexa u bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom nije mjerljiva, a u bolesnika s Peyronijevom bolešću sistemska izloženost Xiapexu je minimalna i kratkotrajna.

Posebne populacije

Nije potrebna prilagodba doze ni u jednoj posebnoj skupini bolesnika, npr., starijih ili onih s oštećenjem bubrega ili jetre ili prema spolu ili rasi.

Pedijatrijska populacija

Xiapex nije ispitan u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina pa stoga nema dostupnih farmakokinetičkih podataka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanju jednokratne doze, kao i u ispitivanju ponovljenih doza tijekom 61 dana (3 puta tjedno svaka 3 tjedna kroz 3 ciklusa), primjena kolagenaze *clostridium histolyticum* u penis pasa pri izloženostima nižim ili jednakim maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (temeljeno na mg/m²), nije bilo dokaza sistemske toksičnosti.

Reproduktivna toksičnost

Kad se Xiapex intravenski davao svaki drugi dan mužjacima i ženjkama štakora prije kohabitacije i tijekom parenja i implantacije, nisu bili zabilježeni nikakvi učinci na estrus, tubalni transport, implantaciju i predimplantacijski razvoj i/ili libido ili sazrijevanje sperme u pasjemeniku kod intravenskih doza do 0,13 mg/dozi (približno 11 puta veće od ljudske doze na temelju mg/m²). Nije bilo nuspojava tijekom ranog embrionalnog razvoja (što znači da nema dokaza teratogenosti) u štakora. Sistemska toksičnost u ovom ispitivanju nije bila opažena ni kod koje veličine doze.

Mutagenost

Kolagenaza *clostridium histolyticum* nije bila mutagena u *Salmonella typhimurium* (Amesovom testu) i nije bila klastogena ni u *in vivo* mišjem mikronukleusnom testu, niti u *in vitro* testu aberacije kromosoma u ljudskim limfocitima.

Kancerogenost

Standardna dvogodišnja biološka ispitivanja na glodavcima nisu provedena za Xiapex. Stoga, karcinogeni rizik nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

saharoza

trometamol

kloridna kiselina 2,4% *m/m* (za podešavanje pH)

Otapalo

kalcijev klorid dihidrat

natrijev klorid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Preporučuje se primijeniti lijek odmah nakon rekonstitucije. Rekonstituirani Xiapex može se čuvati na sobnoj temperaturi (20°C-25°C) najviše jedan sat ili u hladnjaku na 2°C-8°C najviše 4 sata prije primjene. Ako je bila čuvana u hladnjaku, rekonstituirana se otopina prije primjene mora ostaviti da dosegne sobnu temperaturu (20°C-25°C) približno 15 minuta.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Xiapex prašak isporučuje se u bočici od prozirnog stakla (3 ml, staklo tipa I) s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i poklopcem (polipropilen).

Otapalo: 3 ml otopine u bočici od prozirnog stakla (5 ml, staklo tipa I) s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i poklopcem (polipropilen).

Pakiranje od 1 bočice praška i 1 bočice otapala

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za primjenu i rukovanje

Priprema - Postupak rekonstitucije

Bočica koja sadrži Xiapex i bočica koja sadrži otapalo za rekonstituciju otopine za injekciju moraju biti u hladnjaku. Prije primjene, bočica koja sadrži Xiapex i bočica koja sadrži otapalo za rekonstituciju otopine moraju se izvaditi iz hladnjaka i ostaviti na sobnoj temperaturi najmanje 15 minuta, ali ne dulje od 60 minuta. Jedna bočica Xiapexa i sterilnog otapala za rekonstituciju smije se koristiti za pripremu samo jedne injekcije. Ako će se tijekom terapijskog posjeta liječiti dva tračka zahvaćenih zglobova na istoj šaci, za svaku rekonstituciju i injekciju treba uporabiti zasebne bočice i štrcaljke.

Koristeći aseptičku tehniku, mora se slijediti sljedeći postupak rekonstitucije:

1. Dupuytrenova kontraktura: Potrebno je potvrditi koji zglob će se liječiti (metakarpofalangealni [MP] ili proksimalni interfalangealni [PIP] jer vrsta zglobova određuje volumen otapala potrebnog za rekonstituciju (za PIP zglob potreban je manji volumen za injekciju). Peyronijeva bolest: Potrebno je odrediti područje za liječenje i obilježiti ga kirurškim flomasterom na penisu u erekciji.
2. Treba ukloniti plastične poklopce s obje bočice. Gumeni čep i lokcnu površinu bočice koja sadrži Xiapex i bočice koja sadrži otapalo za rekonstituciju treba obrisati sterilnim alkoholom (ne smije se uporabiti neki drugi antiseptik).
3. Za rekonstituciju se mora uporabiti samo priloženo otapalo; ono sadrži kalcij koji je potreban za djelovanje Xiapexa. Pomoću sterilne kalibrirane štrcaljke s oznakama na svakih 0,01 ml treba izvući odgovarajuću količinu priloženog otapala kako biste ga injicirali prema sljedećem:

Tablica 14. Volumeni potrebni za primjenu

Područje za liječenje	Otapalo potrebno za rekonstituciju	Volumen injekcije potreban za isporuku doze od 0,58 mg Xiapexa†
Dupuytrenova bolest MP zglobova	0,39 ml	0,25 ml
Dupuytrenova bolest PIP zglobova	0,31 ml	0,20 ml
Peyronijev plak	0,39 ml	0,25 ml

†Obratite pažnju na to da je volumen injekcije potreban za isporuku doze od 0,58 mg manji od ukupnog volumena otapala upotrijebljenog za rekonstituciju.

4. Otapalo treba polagano ubrizgati niz stijenku bočice koja sadrži liofilizirani prašak Xiapex. Bočica s otopinom ne smije se preokretati ili tresti. Otopinu treba polako promiješati kružnim pokretima kako biste bili sigurni da je sav liofilizirani prašak prešao u otopinu. Štrcaljku i iglu uporabljene za rekonstituciju nakon upotrebe treba izvući i baciti.
5. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Rekonstituirana otopina Xiapexa mora biti bistra. Ako otopina sadrži čestice, zamućena je ili je promijenila boju, ne smije se ubrizgati.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/671/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. veljače 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. siječnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švicarska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja će osigurati da svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati/primjenjivati Xiapex budu odgovarajuće obučeni u ispravnoj primjeni lijeka i da imaju iskustva u dijagnosticiranju i liječenju Dupuytrenove kontrakture i Peyronijeve bolesti.

Nositelj odobrenja će, u dogovoru s nadležnim tijelima u zemljama članicama i prije puštanja lijeka u promet, uvesti edukacijski program za liječnike s ciljem da se osigura ispravno davanje injekcije na ispravno mjesto kako bi se minimalizirao nastanak nuspojava povezanih s injekcijom i da dobiju informacije o očekivanim i mogućim rizicima povezanim s liječenjem.

Edukacijski program za liječnike treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Tehniku primjene injekcije i interval doziranja.
 - Ispravne veličine volumena za rekonstituciju i razlike između injekcija za metakarpofalangalne (MP) i proksimalne interfalangealne (PIP) zglobove s Dupuytrenovom kontrakturom i za plak u Peyronijevoj bolesti.
 - Prepoznavanje i liječenje teške, imunološki posredovane reakcije, uključujući anafilaksiju.
 - Obavijesti o riziku od krvarenja u bolesnika s poremećajima koagulacije uključujući one koji istovremeno uzimaju antikoagulantnu terapiju.
 - Informacije o mogućem riziku od ukrižene reaktivnosti matriksnih metaloproteinaza (MMP) uključujući razvoj mišićno-koštanog sindroma i egzacerbacije/nastanka autoimunih poremećaja.
 - Podsjetnik da je potrebno prijaviti nuspojave, uključujući i pogreške u primjeni lijeka.
 - Važnost upoznavanja bolesnika sa simptomima povezanim s liječenjem i simptomima zbog kojih treba potražiti savjet liječnika.
 - Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku.
-
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nije primjenjivo.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija koja sadrži 1 bočicu praška i 1 bočicu otapala

1. NAZIV LIJEKA

Xiapex 0,9 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
kolagenaza *clostridium histolyticum*

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 0,9 mg kolagenaze *clostridium histolyticum*

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: sadrži saharozu, trometamol, kloridnu kiselinu
Otapalo: sadrži kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, vodu za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica praška
1 bočica otapala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za intralezijsku primjenu.

Prije primjene rekonstituirati odgovarajućim volumenom otapala.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/671/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za navedenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

naljepnica bočice praška Xiapex

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xiapex 0,9 mg prašak za injekciju
kolagenaza *clostridium histolyticum*
Intralezijska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI FIZIČNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica bočice s otapalom za primjenu sa Xiapexom

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Xiapex

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 ml

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Xiapex 0,9 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju kolagenaza *clostridium histolyticum*

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xiapex i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Xiapex
3. Kako se Xiapex primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xiapex
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xiapex i za što se koristi

Xiapex se primjenjuje za liječenje dva različita stanja: **Dupuytrenove kontrakture u odraslih bolesnika s opipljivim tračkom** i **Peyronijeve bolesti u odraslih muškaraca**.

Dupuytrenova kontraktura

To je bolest zbog koje se Vaš(i) prst(i) savijaju prema unutra. To savijanje se zove kontraktura, a uzrokuje ju neprirodno stvaranje tračaka koji sadrže kolagen ispod kože. Mnogim ljudima ta kontraktura uzrokuje značajne poteškoće u izvođenju svakodnevnih zadataka poput upravljanja vozilom, rukovanja, bavljenja sportom, otvaranja staklenki, tipkanja i držanja predmeta.

Peyronijeva bolest

To je stanje u kojem odrasli muškarci imaju "plak" koji se može napipati i koji savija njihov penis. Bolest može uzrokovati promjenu oblika penisa u erekciji zbog pretjeranog rasta ožiljkastog tkiva, koje se naziva plak, u rastezljivom tkivu penisa. Plak može onemogućiti pravilnu erekciju jer se ne rastegne kao ostatak penisa. Muškarci s Peyronijevom bolešću mogu imati zakrivljenu ili savijenu erekciju.

Djelatna tvar u Xiapexu je kolagenaza *clostridium histolyticum*, a ta se kolagenaza proizvodi pomoću mikroorganizma *Clostridium histolyticum*. Liječnik u tračak u Vašem prstu/ruci ili u plak u Vašem penisu ubrizgava Xiapex, koji djeluje tako što razgrađuje kolagen u tračku ili plaku.

Kod Dupuytrenove bolesti Xiapex razgrađuje kolagen koji tvori tračak te na taj način dovodi do potpunog ili djelomičnog popuštanja kontrakture i omogućuje Vam jače ispružanje prsta (prstiju). Kod Peyronijeve bolesti Xiapex razgrađuje kolagen u plaku koji uzrokuje zakrivljenost penisa u erekciji što može pomoći da prethodna zakrivljenost erekcije bude manja i omogućiti da osjećate manje tegoba zbog svoje bolesti. Postignuto smanjenje zakrivljenosti razlikovat će se među pojedincima.

2. Što morate znati prije nego primite Xiapex

Ne smijete dobiti Xiapex:

- ako ste alergični na kolagenazu *clostridium histolyticum* ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- za Peyronijevu bolest, ako bi liječenje plaka zahvatilo cijev kroz koju prolazi mokraćna (naziva se uretra).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite Xiapex.

Alergijske reakcije

U bolesnika koji prime Xiapex može doći do teških alergijskih reakcija jer sadrži protein stran ljudskom tijelu.

Odmah nazovite svog liječnika ako nakon injekcije Xiapexa primijetite bilo koji od ovih simptoma alergijske reakcije:

- koprivnjaču
- oticanje lica
- otežano disanje
- bol u prsima

Ne može se isključiti mogućnost pojave ozbiljne alergijske reakcije ili razvoja mišićno-koštanog sindroma nakon ponovne primjene Xiapexa. Simptomi mišićno-koštanog sindroma mogu biti bolnost zglobova ili mišića, ukočenost ramena, otečenost šake, fibroza dlanova i zadebljanje tetiva i stvaranje čvorića u tetivama. Ako primijetite takve simptome, obavijestite Vašeg liječnika.

Prije nego što dobijete ovaj lijek, budite sigurni da je liječnik upoznat sa sljedećim:

- ako ste imali alergijsku reakciju na prethodnu injekciju Xiapexa.
- ako ste prije imali tegoba s normalnim zgrušavanjem krvi ili ako uzimate neke lijekove za kontrolu normalnog zgrušavanja krvi (koji se zovu antikoagulanse).
- ako trenutno uzimate antikoagulanse, ne smijete primiti Xiapex unutar 7 dana od zadnje doze antikoagulansa. Jedina iznimka je uzimanje do 150 mg acetylsalicilne kiseline na dan (tvari koja je prisutna u mnogim lijekovima za sprječavanje zgrušavanja krvi), što je doza koja se smije uzimati.

Ako se liječite zbog Dupuytrenove kontrakture

Ovaj lijek smije ubrizgati samo Vaš liječnik i to samo u kolagenski tračak u Vašoj ruci. Vaš će se liječnik pobrinuti da izbjegne ubrizgavanje u tetive, živce ili krvne žile. Pogrešno ubrizgavanje u tetive, živce ili krvne žile može dovesti do krvarenja ili oštećenja i moguće trajne ozljede tih struktura. Ako je tračak koji će se liječiti povezan s kožom, imate veći rizik od kidanja ili pucanja kože tijekom postupka ekstenzije prsta nakon injekcije Xiapexa.

Teška ozljeda kao što je npr. nekroza ili prijelom prsta može dovesti do gubitka prsta ili dijelova prsta. Prije provođenja postupka ekstenzije prsta recite liječniku ako imate neku bolest kostiju, npr. osteopeniju ili osteoporozu. Ako ste nakon terapijskog postupka zabrinuti zbog jačanja bolova ili nekih drugih simptoma povezanih s prstima, odmah se obratite liječniku.

Obavijestite svog liječnika ako ste prethodno primili ili razmišljate o primanju Xiapexa za liječenje stanja poznatog kao Peyronijeva bolest. Ovo stanje se javlja u odraslih muškaraca koji imaju "plak" koji se može napipati i koji savija njihov penis.

Ako se liječite zbog Peyronijeve bolesti

Ovaj lijek smije ubrizgati samo Vaš liječnik i to samo u plak u Vašem penisu.

Prijelom penisa (ruptura korpusa) ili druge ozbiljne ozljede penisa

Ubrizgavanje Xiapexa može oštetiti cilindrične dijelove penisa koji se nazivaju tijela. Nakon liječenja Xiapexom jedno od tih tijela može puknuti za vrijeme erekcije. To se naziva ruptura korpusa ili prijelom penisa.

Nakon liječenja Xiapexom u Vašem penisu također mogu puknuti krvne žile, zbog čega se pod kožom nakuplja krv (što se naziva hematoma).

Simptomi prijeloma penisa (rupture korpusa) ili drugih ozbiljnih ozljeda penisa mogu uključivati:

- pucketajući zvuk ili osjećaj u penisu u erekciji

- iznenadan gubitak mogućnosti zadržavanja erekcije
- bol u Vašem penisu
- ljubičaste modrice i oticanje Vašeg penisa
- otežano mokrenje ili krv u mokraći

Odmah se javite svom liječniku ako Vam se javi bilo koji od gore nabrojanih simptoma prijeloma penisa ili ozbiljne ozljede penisa, jer to može zahtijevati kiruršku intervenciju.

Nemojte imati spolne odnose ni bilo kakve druge seksualne aktivnosti najmanje 4 tjedna nakon druge injekcije u ciklusu liječenja Xiapexom te dok ne prestanu bol i oticanje, a potom budite pažljivi kod nastavka seksualne aktivnosti.

Recite svom liječniku ako razmišljate o primanju ili ste prethodno primili Xiapex za liječenje stanja poznatog kao Dupuytrenova kontraktura. Kod ovog stanja, u tkivu dlana ruke nastaje tračak i uzrokuje savijanje jednog ili više prstiju prema dlanu tako da se ne mogu ispružiti.

Djeca i adolescenti

Primjena Xiapexa za liječenje Dupuytrenove kontrakture ili Peyronijeve bolesti nije opravdana u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina.

Drugi lijekovi i Xiapex

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji pomažu kontroli normalnog zgrušavanja krvi (koji se zovu antikoagulansi), derivate antrakinona, neke antibiotike (tetracikline i antracikline/antrakinolone) za liječenje infekcija. Nema poznatih interakcija pri primjeni lijekova za erektilnu disfunkciju istovremeno s liječenjem Xiapexom.

Trudnoća i dojenje

Dupuytrenova kontraktura

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Nema iskustva s primjenom Xiapexa u trudnoći pa se stoga ne preporučuje primjena Xiapexa u trudnoći, a liječenje treba odgoditi do razdoblja nakon trudnoće.

Nema iskustva s primjenom Xiapexa u dojenja pa se stoga ne preporučuje primjena Xiapexa tijekom dojenja.

Peyronijeva bolest

Ovo stanje se ne pojavljuje u žena.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjećate omaglicu, utrnulost ili promjene osjeta te glavobolju neposredno nakon injekcije Xiapexa, morate izbjegavati potencijalno opasne zadatke kao što su upravljanje vozilima i strojevima sve dok ti učinci ne prođu ili dok Vam to ne savjetuje liječnik.

Otečenost i bol mogu narušiti uporabu liječene šake kod Dupuytrenove bolesti.

Xiapex sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Xiapex primjenjuje

Smiju Vas liječiti samo liječnici s odgovarajućom obukom za ispravnu primjenu Xiapexa i iskustvom u liječenju Dupuytrenove ili Peyronijeve bolesti.

Xiapex će Vam se davati kao injekcija izravno u područje koje uzrokuje savijanje Vašeg prsta/penisa (intralezijska injekcija). Sve injekcije Xiapexa dat će Vam Vaš liječnik.

Preporučena doza propisanog lijeka je 0,58 mg.

Dupuytrenova kontraktura

Ukupni volumen injekcije ovisi o zglobu koji se liječi. Liječnik će pažljivo odabrati područje gdje je dostupnost kolagenskog tračka najbolja i onda će dati injekciju u tračak.

Nakon injekcije, liječnik će Vam staviti povoj na šaku. Morat ćete ograničiti pokrete liječenog prsta na jedan dan i nije neuobičajeno da se u nekih bolesnika prst sam ispravi. Nemojte savijati niti ispružati prste ruke nakon injekcije dok Vam to ne savjetuje liječnik. Nikad nemojte sami pokušavati raskinuti tračak u koji je ubrizgana injekcija. Nakon injekcije, držite šaku u povišenom položaju što više možete do dana nakon postupka ekstenzije prsta.

Liječnik će Vam reći da se vratite približno 24-72 sata nakon injekcije kako bi Vam pokušao ispraviti prst, tako da ga možete ispružiti. Nakon što Vam ispravi prst, liječnik će Vam dati udlagu za šaku koju ćete nositi tijekom spavanja do 4 mjeseca.

Ako se u vrijeme kontrolnog posjeta liječniku Vaš prst i dalje ne može ispraviti, možda će Vam trebati dodatno liječenje Xiapexom, koji se može primijeniti približno 4 tjedna nakon prvog liječenja.

Injekcije i postupak ispravljanja prsta mogu se ponoviti najviše 3 puta po tračku u razmacima od približno 4 tjedna. Tijekom terapijskog posjeta injekcija se može primijeniti u najviše dva tračka ili dva zahvaćena zgloba na istoj šaci. Ako je bolest dovela do nastanka višestrukih kontraktura, dodatni tračci mogu se liječiti prilikom drugih terapijskih posjeta u razmaku od približno 4 tjedna, kako odredi Vaš liječnik.

Nemojte zaboraviti pitati liječnika kada smijete nastaviti s normalnim aktivnostima nakon liječenja Xiapexom. Preporučuje se izbjegavati aktivnosti koje opterećuju prst dok ne dobijete daljnje upute od liječnika. Liječnik Vam može preporučiti niz vježbi savijanja i ispružanja prsta koje trebate raditi nekoliko puta na dan tijekom nekoliko mjeseci.

Iskustvo s Xiapexom u kliničkim ispitivanjima trenutno je ograničeno na najviše 3 injekcije po tračku i ukupno 8 injekcija u šake.

Peyronijeva bolest

Vaš će Vam liječnik ubrizgati Xiapex u plak koji uzrokuje zakrivljenost Vašeg penisa.

- Xiapex se daje kao dio ciklusa liječenja. U svakom ciklusu liječenja primit ćete jednu injekciju Xiapexa, a zatim još jednu neki drugi dan (1-3 dana kasnije).
- Nakon svake injekcije Xiapexa penis se može zamotati zavojem. Vaš će Vam liječnik reći kada skinuti povoj.
- Jedan do tri dana nakon druge injekcije Xiapexa u ciklusu liječenja trebat ćete otići kod svog liječnika kako bi se proveo ručni postupak istezanja i izravnavanja Vašeg penisa. Vaš liječnik će Vam reći kada da dođete obaviti postupak.
- Vaš će Vam liječnik pokazati kako nježno istegnuti i ispraviti penis na pravilan način. Za daljnje informacije pogledajte "Upute za nježno istezanje penisa" i "Upute za nježno ispravljanje penisa" na kraju Upute o lijeku.
- Penis trebate nježno istezati samo kada nemate erekciju. Trebate nježno istezati penis 3 puta dnevno tijekom 6 tjedana nakon svakog ciklusa liječenja.
- Penis trebate nježno ispravljati samo kada imate erekciju koja se pojavila bez ikakve seksualne aktivnosti (spontana erekcija). Trebate nježno ispravljati penis 1 dnevno tijekom 6 tjedana nakon svakog ciklusa liječenja.
- Vaš liječnik će Vam reći kada možete nastaviti sa seksualnim aktivnostima nakon svakog ciklusa liječenja.
- Vaš će Vam liječnik također reći kada da ponovo dođete ako je potrebno više ciklusa liječenja.

Iskustvo s Xiapexom u kliničkim ispitivanjima trenutno je ograničeno na četiri ciklusa liječenja u kojima se može primijeniti najviše 8 injekcija u plak koji uzrokuje zakrivljenost.

Odmah se obratite svom liječniku ako imate poteškoća s istežanjem ili ispravljanjem penisa ili ako Vam se javlja bol ili Vas nešto drugo brine.

Ako primite više Xiapexa nego što ste trebali

Budući da će Vam ovaj lijek davati liječnik, najvjerojatnije nećete dobiti neispravnu dozu. U malo vjerojatnom slučaju da liječnik primijeni višu dozu od preporučene, možete osjetiti jače moguće nuspojave navedene u dijelu 4 "Moguće nuspojave".

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijska reakcija

Teška alergijska reakcija zabilježena je manje često (1 slučaj). Molimo odmah potražite savjet liječnika ako osjetite ikakve znakove ili simptome ozbiljne alergijske reakcije, npr. prošireno crvenilo ili osip, otečenost, stezanje u grlu ili otežano disanje. **Ne smijete dobiti Xiapex** ako znate da ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju na kolagenazu ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka.

Dupuytrenova kontraktura

Većina nuspojava koje su nastale u kliničkim ispitivanjima bile su blage do umjerene težine i lokalizirane na liječenu šaku.

Opažene su sljedeće nuspojave Xiapexa primijenjenog u najviše dva tračka ili zgloba prilikom istog terapijskog posjeta:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- reakcije na mjestu injekcije poput krvarenja, bola, otečenosti, osjetljivosti i modrice
- svrbež u šaci
- osjećaj bola u šaci, zapešću ili ruci
- otečene ili povećane žlijezde bliže lakta ili u pazuhu
- otečenost šake ili ruke

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- reakcije na mjestu injekcije poput bola, topline, otečenosti, mjehura, crvenila kože i/ili kožnog osipa
- rana koja zahvaća kožu na mjestu injekcije
- rana na koži, krvavi mjehur
- bolne žlijezde u blizini lakta ili u pazuhu
- otečeni i bolni zglobovi
- žarenje, djelomičan gubitak osjetljivosti, trnci i žmarci ili utrnulost
- omaglica, glavobolja, mučnina
- pojačano znojenje

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- puknuće tetive, ozljeda ligamenta
- snižen broj krvnih pločica
- otečenost vjeđa
- alergijska reakcija
- kronična bol
- nelagoda, ozljeda, paraliza uda
- tremor/drhtanje, pojačana osjetljivost na podražaje
- nesvjestica

- povraćanje, proljev, bol u gornjem dijelu trbuha
- osip, ekcem
- ukočenost, škripanje zglobova
- mišićni grčevi, mišićna slabost, mišićno-koštana ukočenost ili nelagoda
- osjećaj bola u preponama, ramenu, stijenci prsnog koša ili vratu
- otečenost
- vrućica, generalizirani bol, nelagoda, umor, osjećaj vrućine, slabost, bolest nalik gripi
- nepodnošenje hladnoće u liječenim prstima
- reakcije na mjestu injekcije uključujući guljenje kože, promjenu boje kože, infekciju, bol, zatezanje kože, utnulost, nadraženost ili čvoriće, svrbež, ranu
- povišeni jetreni enzimi
- uznemirenost, dezorijentacija, razdražljivost, nemir, poteškoće sa spavanjem
- nedostatak zraka (zaduha), hiperventilacija
- upala limfnih čvorova (limfadenitis), upala limfnih žila (limfangitis) od koje koža postaje crvena s uzdignutim rubovima, osjetljiva na dodir i topla, obično popraćena crvenom prugom, povećanjem limfnih čvorova

Nuspojave nepoznate učestalosti

- prijelom prsta
- gubitak prsta ili dijelova prsta.

Peyronijeva bolest

Prijelom penisa (ruptura korpusa) ili druga ozbiljna ozljeda penisa

Prijelom penisa (ruptura korpusa) ili druga ozbiljna ozljeda penisa bili su manje česti događaji.

Odmah nazovite svog liječnika ako Vam se javi bilo koji od sljedećih simptoma prijeloma penisa ili druge ozbiljne ozljede penisa: pucketajući zvuk ili osjećaj u penisu u erekciji, iznenađan gubitak mogućnosti zadržavanja erekcije, bol u penisu, ljubičaste modrice i oticanje penisa, otežano mokrenje ili krv u mokraći, nakupina krvi pod kožom na mjestu injekcije.

Većina nuspojava koje su se pojavile u kliničkim ispitivanjima bile su blage ili umjerene težine i većinom su se povukle unutar 2 tjedna od injekcije.

Opažene su sljedeće nuspojave Xiapexa:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- modrice ili oticanje penisa i bol u penisu
- mala nakupina krvi pod kožom na mjestu injekcije

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- reakcije na mjestu injekcije poput mjehura, oticanja, svrbeža ili čvrstog uzdignutog područja pod kožom
- bol na mjestu injekcije i iznad penisa
- mjehur ili crvenilo/promjena boje penisa
- svrbež genitalnog područja
- bolna erekcija, bolan spolni odnos i erektilna disfunkcija

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- bol u limfnom čvoru i otečeni limfni čvorovi
- povećan broj bijelih krvnih stanica
- ubrzani otkucaji srca
- zvonjenje u uhu
- oticanje trbuha
- zatvor
- osjećaj vrućine

- osip na mjestu injekcije
- vrućica
- slabost
- zimica
- bolest nalik gripi
- iscjedak iz mjehura na penisu
- osjetljivost
- alergijska reakcija
- gljivična infekcija kože
- infekcija
- infekcija gornjih dišnih putova
- pucanje kože
- otvorena rana
- nakupljanje krvi izvan krvne žile na mošnji
- ozljeda zgloba
- pucketajući zvuk/osjećaj koji upućuje na prijelom penisa
- povišen šećer u krvi
- povišen krvni tlak
- zadržavanje vode
- bol u leđima
- bol i nelagoda u preponama
- zadebljanje blizu ligamenta kod korijena penisa
- osjetljivost ligamenta kod korijena penisa
- glavobolja
- omaglica
- neugodan okus
- nenormalan osjet
- osjećaj žarenja
- povećana/smanjena osjetljivost osjetila na podražaje
- nenormalni snovi
- depresija
- izbjegavanje spolnih odnosa
- bolno/pojačano mokrenje
- ožiljak na penisu
- poremećaj penisa
- pogoršanje Peyronieve bolesti
- seksualna disfunkcija
- crvenilo, oticanje i bol u mošnji
- nelagoda i modrice u genitalnom području
- bol u zdjelici
- smanjenje veličine penisa
- nastanak krvnog ugruška u veni penisa
- kašalj
- malo područje upale
- noćno znojenje
- ranica na koži penisa
- crveni osip na koži
- poremećaj/iritacija kože
- nakupljanje krvi izvan krvnih žila
- stvaranje (nastanak) modrica
- bolest limfnih žila
- upala površinskih vena

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xiapex

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Vaš liječnik ne smije upotrijebiti ovaj lijek nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake EXP (Rok valjanosti). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C. Ne zamrzavati.

Preporučuje se primijeniti lijek odmah nakon rekonstitucije. Rekonstituirani Xiapex može se čuvati na sobnoj temperaturi (20°C-25°C) najduže jedan sat ili u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C najduže 4 sata prije primjene. Ako je bila u hladnjaku, rekonstituirana otopina mora se ostaviti da postigne sobnu temperaturu (20°C-25°C) približno 15 minuta prije primjene.

Vaš liječnik ne smije primijeniti Xiapex ako je rekonstituirana otopina promijenila boju ili sadrži čestice. Otopina mora biti bistra, bezbojna, bez nakupina, pahuljica ili čestica.

Vaš liječnik će paziti na čuvanje, rukovanje i uklanjanje Xiapexa. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xiapex sadrži

- Djelatna tvar je kolagenaza *clostridium histolyticum*. Jedna bočica Xiapexa sadrži 0,9 mg kolagenaze *clostridium histolyticum*.
- Drugi sastojci su saharoza, trometamol i kloridna kiselina 2,4% m/m (za podešavanje pH).
- Otapalo sadrži kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid i vodu za injekcije.

Kako Xiapex izgleda i sadržaj pakiranja

Xiapex je prašak i otapalo za otopinu za injekciju. Bijeli liofilizirani prašak isporučuje se u bočici od prozirnog stakla tipa I od 3 ml, s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnim poklopcem.

Otapalo koje se upotrebljava za otapanje praška je bistra, bezbojna tekućina. 3 ml otopine isporučuje se u bočici od prozirnog stakla tipa I od 5 ml s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnim poklopcem.

Xiapex se isporučuje u pakiranju koje sadrži 1 bočicu praška Xiapex i 1 bočicu otapala.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Švedska

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu i rukovanje

Dupuytrenova kontraktura

1. Priprema – postupak rekonstitucije

Jednodozna bočica Xiapexa i jednodozna bočica koja sadrži otapalo za rekonstituciju otopine za injekciju moraju se čuvati u hladnjaku.

1. Prije primjene, bočicu koja sadrži liofilizirani prašak Xiapex i bočicu koja sadrži otapalo za rekonstituciju otopine izvadite iz hladnjaka i ostavite obje bočice na sobnoj temperaturi najmanje 15 minuta i ne dulje od 60 minuta. Vizualno pregledajte bočicu s Xiapexom. Disk liofiliziranog praška treba biti intaktan i bijele boje.
2. Odredite koji će se zglob liječiti (metakarpofalangealni [MP] ili proksimalni interfalangealni [PIP]) jer vrsta zglobova određuje volumen otapala potrebnog za rekonstituciju (za PIP zglob potreban je manji volumen za injekciju).
3. Nakon uklanjanja plastičnih poklopaca s obje bočice, koristeći se aseptičnom tehnikom obrišite gumeni čep i okolnu površinu bočice koja sadrži Xiapex i bočice koja sadrži otapalo za rekonstituciju sterilnim alkoholom (ne smije se upotrijebiti neki drugi antiseptik).
4. Upotrijebite samo priloženo otapalo za rekonstituciju. Otapalo sadrži kalcij koji je potreban za aktivnost Xiapexa.
5. Pomoću štrcaljke od 1 ml s oznakama na svakih 0,01 ml i igle promjera 27 G i duljine 12-13 mm (nije priložena) izvucite odgovarajući volumen **priloženog otapala**:
 - **0,39 ml otapala za tračke koji zahvaćaju MP zglob kod Dupuytrenove kontrakture**
 - **0,31 ml otapala za tračke koji zahvaćaju PIP zglob kod Dupuytrenove kontrakture**
6. Polagano ubrizgajte otapalo niz stijenku bočice koja sadrži liofilizirani prašak Xiapex. Nemojte preokretati bočicu niti uvesti otopinu. Polako promiješajte otopinu kružnim pokretima kako biste bili sigurni da je sav liofilizirani prašak prešao u otopinu.
7. Rekonstituirana otopina Xiapexa može se čuvati na sobnoj temperaturi (20° do 25°C) najviše jedan sat ili u hladnjaku na 2° do 8°C najviše 4 sata prije primjene. Ako se rekonstituirana otopina Xiapexa čuva u hladnjaku, izvadite je otprilike 15 minuta prije primjene kako bi dosegla sobnu temperaturu.
8. Štrcaljku i iglu koje ste upotrijebili za rekonstituciju te bočicu od otapala bacite.
9. Kada prilikom terapijskog posjeta primjenjujete dvije injekcije u istu šaku, uporabite novu štrcaljku i zasebnu bočicu rekonstituirane otopine (koja sadrži 0,58 mg Xiapexa) za drugu injekciju. Ponovite korake od 1 do 8.

2. Utvrđivanje područja liječenja

1. Prije svakog ciklusa liječenja, utvrdite područje liječenja na sljedeći način:
Odredite koji će se zglob liječiti (metakarpofalangealni [MP] ili proksimalni interfalangealni [PIP]) jer vrsta zglobova određuje volumen otapala potrebnog za rekonstituciju (za PIP zglob potreban je manji volumen za injekciju).

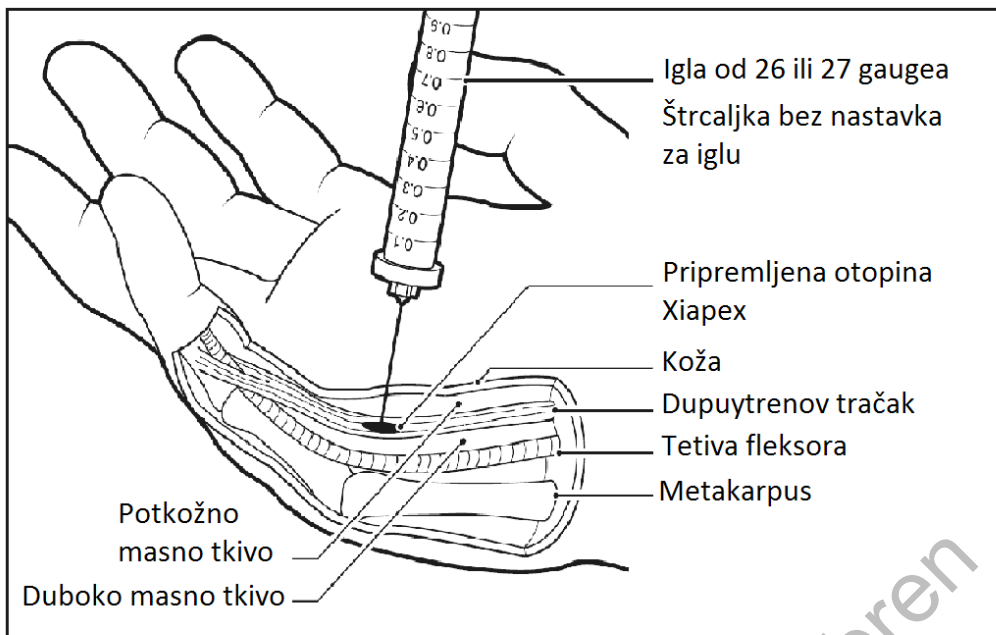
3. Postupak injiciranja

Ne preporučuje se primjena lokalnog anestetika prije injekcije Xiapexa, jer može omesti davanje injekcije na pravo mjesto.

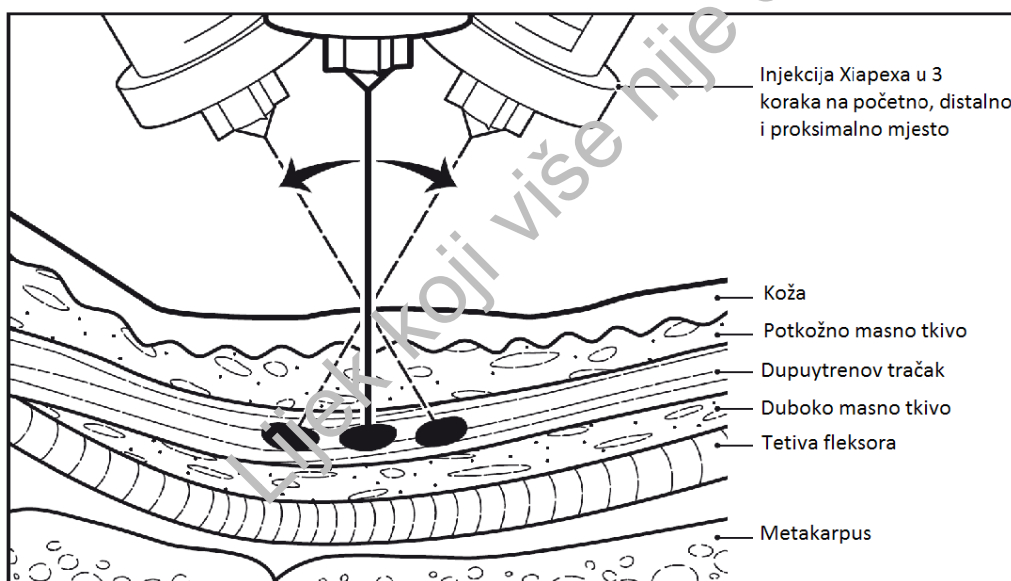
1. Rekonstituirana otopina Xiapexa treba biti bistra. Prije primjene vizualno pregledajte otopinu na prisutnost čestica i promjenu boje. Ako rekonstituirana otopina sadrži čestice, zamućena je ili je promijenila boju, nemojte je injicirati.
2. Ponovno utvrdite u koji tračak ćete dati injekciju. Mjesto odabrano za injekciju mora biti područje u kojem je kontraktura maksimalno odvojena od tetiva fleksora ispod nje i u kojem koža ne prianja uz tračak.
3. Kada prilikom terapijskog posjeta primjenjujete dvije injekcije u istu šaku, počnite od zahvaćenog prsta s ultarne strane šake i nastavite prema radijalnoj strani (npr. od petog prsta prema kažiprstu). Na svakom prstu počnite od najproksimalnijeg zahvaćenog zgloba i nastavite prema distalnijim zglobovima (npr. od MP prema PIP). Za primjenu svake injekcije slijedite korake 4-10.
4. Nanesite antiseptik na mjesto injiciranja i ostavite da se koža osuši.
5. Pomoću nove sterilne štrcaljke bez mrtvog volumena s oznakama na svakih 0,01 ml i fiksirane igle od 26 ili 27 gaugea, duljine 12 ili 13 mm (nije priložena), izvucite odgovarajući **volumen rekonstituirane otopine** za dozu Xiapexa od 0,58 mg potrebna za injekciju kako biste dali:
 - **0,25 ml rekonstituiranog Xiapexa u tračke koji zahvaćaju MP zglob ili**
 - **0,20 ml rekonstituiranog Xiapex u tračke koji zahvaćaju PIP zglob.**
6. Budite oprezni s tračcima u blizini fleksijske brazde PIP zgloba. Ako se injekcija daje u tračak koji zahvaća PIP zglob petog (malog) prsta, treba paziti da se ubrizga što bliže palmarno-digitalnoj brazdi i ne uvede dublje od 2 mm, do 3 mm. U PIP zglobove nemojte davati injekciju više od 4 mm distalno od palmarno-digitalne brazde.
7. Nedominantnom rukom čvrsto uhvatite šaku bolesnika koju treba liječiti i istovremeno pritisnite tračak. Dominantnom rukom uvedite iglu u tračak, pazeći pritom da iglu zadržite unutar tračka. Pazite da vrškom igle potpuno ne probijete tračak kako biste minimalizirali mogućnost da injekciju Xiapexa date u neko drugo tkivo umjesto tračka. Nakon što postavite iglu, ako Vas brine da je igla u tetivi fleksora, primjenom blagog pritiska pasivno pokrenite distalni interfalangealni (DIP) zglob. Ako sumnjate da je igla uvedena u tetivu ili ako bolesnik osjeti paresteziju, izvucite iglu i ponovno je uvedite u tračak. Ako je igla postavljena na pravo mjesto, osjetit ćete blagi otpor tijekom postupka injiciranja. Za ilustraciju tehnike davanja injekcije, pogledajte sliku 1 niže.
8. Nakon što potvrdite da je igla ispravno postavljena u tračak, ubrizgajte približno jednu trećinu doze.
9. Nadalje, držeći iglu pod kožom cijelo vrijeme, izvucite vršak igle iz tračka i promijenite joj položaj na malo distalniju lokaciju (približno 2-3 mm) u odnosu na prvu injekciju u tračak i ubrizgajte drugu trećinu doze.
10. Držeći iglu pod kožom cijelo vrijeme, ponovno izvucite vršak igle iz tračka i promijenite joj položaj treći put, proksimalno u odnosu na prvu injekciju (približno 2-3 mm) i injicirajte zadnji dio doze u tračak (vidjeti sliku 2).

Slike 1 i 2 niže služe samo za ilustraciju i ne pokazuju točno mjesto anatomskih struktura u pojedinog bolesnika.

Slika 1: Ilustracija tehnike injiciranja.



Slika 2: Injiciranje Xiapexa u tračak u tri koraka.



11. Povijte liječenu šaku bolesnika mekim, velikim povojem od gaze.
12. Bacite nepotrošeni dio rekonstituirane otopine i otapalo nakon davanja injekcije. Nemojte čuvati, skupljati ili upotrebljavati bočice koje sadrže neiskorištenu rekonstituiranu otopinu ili otapalo.
13. Bolesnicima treba savjetovati sljedeće:
 - Da ne savijaju i ne ispružaju prste na šaci nakon injekcije kako bi se smanjila ekstravazacija Xiapexa iz tračka sve dok ne završi postupak ekstenzije prsta.
 - Da nikad ne pokušavaju sami raskinuti tračak nakon injekcije.
 - Da što više drže šaku u povišenom položaju do dana nakon postupka ekstenzije prsta.

- Da odmah posjete liječnika ako se pojave znakovi infekcije (npr., vrućica, zimica, pojačano crvenilo ili edem) ili ako je savijanje prsta otežano nakon što se oteklina povuče (simptomi ruptur tetive).
- Da se vrate i posjete liječnika približno 24-72 sata nakon svake injekcije zbog pregleda šake nakon injekcije i mogućeg postupka ekstenzije prsta zbog razbijanja tračka.

4. Postupak ekstenzije prsta

1. Na kontrolnom posjetu približno 24-72 sata nakon injekcije utvrdite je li kontraktura nestala. Ako je kontraktura i dalje prisutna, napravite postupak pasivne ekstenzije prsta i tako pokušajte raskinuti tračak.
2. Ako su bili liječeni tračci dva zahvaćena zgloba na jednom prstu, provedite postupak ekstenzije prsta na tračku koji zahvaća MP zglob prije nego što provedete postupak na tračku koji zahvaća PIP zglob.
3. Tijekom postupka ekstenzije prsta, po potrebi se može dati lokalna anestezija.
4. Dok je bolesnikovo zapešće u položaju fleksije, primijenite umjereno jako istezanje tračka u koji je ubrizgan lijek tako što ćete ispraviti prst na približno 10 do 20 sekundi. Za tračke koji zahvaćaju PIP zglob, napravite postupak ekstenzije prsta kad je MP zglob u položaju fleksije.
5. Ako prvi postupak ekstenzije prsta ne dovede do raskidanja tračka, može se pokušati drugi ili treći put u razmaku od 5 do 10 minuta. Ne preporučuje se više od 3 pokušaja po zahvaćenom zglobu za raskidanje tračka.
6. Ako tračak nije popustio nakon 3 pokušaja ekstenzije po tračku, može se dogovoriti kontrolni posjet približno 4 tjedna nakon injekcije. Ako na tom posjetu kontraktura i dalje bude prisutna, može se dati dodatna injekcija i ponovno napraviti postupak ekstenzije prsta.
7. Nakon postupka ekstenzije prsta i davanja udlage (tako da liječeni zglob bude u maksimalnoj ekstenziji), bolesnicima treba savjetovati sljedeće:
 - Da poštede šaku napornih aktivnosti nakon injekcije dok im se tako ne savjetuje.
 - Da nose udlagu tijekom spavanja do 4 mjeseca.
 - Da nekoliko puta na dan rade niz vježbi fleksije i ekstenzije prsta tijekom nekoliko mjeseci.

Sljedeće informacije namijenjene su samo oboljelima od Peyronijeve bolesti:

Upute za nježno istezanje penisa

Nježno istegnite svoj penis 3 puta na dan. Istežite ga samo ako nije tvrd (u erekciji).

- Prstima jedne ruke držite vrh penisa. Prstima druge ruke držite korijen penisa (pogledajte sliku 3).
- Nježno vucite penis od tijela dok ne dosegne punu duljinu i držite ga istegnutog 30 sekundi.
- Pustite vrh penisa i dopustite da se vrati na uobičajenu duljinu.

Slika 3: Ilustracija kako istezati penis



Upute za nježno ispravljanje penisa

Nježno ispravljajte svoj penis jedanput na dan. Ispravljajte svoj penis samo ako imate erekciju koja se pojavila bez ikakve seksualne aktivnosti (spontana erekcija). Savijanje penisa ne bi trebalo uzrokovati nikakvu bol ni nelagodu.

- Jednom rukom držite svoj penis. Svojom drugom rukom nježno savijte penis u smjeru suprotnom od zakrivljenosti (pogledajte sliku 4). Zadržite penis u ispravljenom položaju 30 sekundi zatim ga pustite.

Slika 4: Ilustracija kako ispravljati penis



Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu i rukovanje

Pevronijeva bolest

1. Priprema – postupak rekonstitucije

Jednodozna bočica Xiapexa i jednodozna bočica koja sadrži otapalo za rekonstituciju otopine za injekciju moraju se čuvati u hladnjaku.

- a) Prije primjene, bočicu koja sadrži liofilizirani prašak Xiapex i bočicu koja sadrži otapalo za rekonstituciju otopine izvadite iz hladnjaka i ostavite obje bočice na sobnoj temperaturi najmanje 15 minuta i ne dulje od 60 minuta. Vizualno pregledajte bočicu s Xiapexom. Disk liofiliziranog praška treba biti intaktan i bijele boje.
- b) Nakon uklanjanja plastičnih poklopaca s obje bočice, koristeći se aseptičnom tehnikom obrišite gumeni čep i okolnu površinu bočice koja sadrži Xiapex i bočice koja sadrži otapalo za rekonstituciju sterilnim alkoholom (ne smije se upotrijebiti neki drugi antiseptik).
- c) Upotrijebite samo priloženo otapalo za rekonstituciju. Otapalo sadrži kalcij koji je potreban za aktivnost Xiapexa.
- d) Pomoću štrcaljke od 1 ml s oznakama na svakih 0,01 ml i igle promjera 27 G i duljine 12-13 mm (nije priložena) izvucite odgovarajući volumen **priloženog otapala**:
 - **0,39 ml otapala za plak u penisu kod Pevronijeve bolesti**
- e) Polagano ubrizgajte otapalo niz stijenku bočice koja sadrži liofilizirani prašak Xiapex. Nemojte preokretati bočicu niti tresti otopinu. Polako promiješajte otopinu kružnim pokretima kako biste bili sigurni da je sav liofilizirani prašak prešao u otopinu.
- f) Rekonstituirana otopina Xiapexa može se čuvati na sobnoj temperaturi (20° do 25°C) najviše jedan sat ili u hladnjaku na 2° do 8°C najviše 4 sata prije primjene. Ako se rekonstituirana otopina Xiapexa čuva u hladnjaku, izvadite je otprilike 15 minuta prije primjene kako bi dosegla sobnu temperaturu.
- g) Štrcaljku i iglu koje ste upotrijebili za rekonstituciju te bočicu od otapala bacite.

2. Utvrđivanje područja liječenja

- a) Prije svakog ciklusa liječenja utvrdite područje liječenja na sljedeći način:
 - Inducirajte erekciju penisa
 - Odredite položaj plaka u točki maksimalne udubljenosti (ili žarišnoj točki) na zakrivljenom dijelu penisa
 - Obilježite točku kirurškim flomasterom. Ona označava ciljno područje u plaku za unos Xiapexa

3. Postupak injiciranja

- a) Rekonstituirana otopina Xiapexa treba biti bistra. Prije primjene vizualno pregledajte otopinu na prisutnost čestica i promjenu boje. Ako rekonstituirana otopina sadrži čestice, zamućena je ili je promijenila boju, nemojte je injicirati.
- b) Nanesite antiseptik na mjesto injiciranja i ostavite da se koža osuši.

- c) Po želji, primijenite odgovarajući lokalni anestetik.
- d) Pomoću nove štrcaljke bez mrtvog volumena s oznakama na svakih 0,01 ml s trajno pričvršćenom iglom promjera 27 G i duljine 12 ili 13 mm (nije priložena), izvucite volumen od 0,25 ml **rekonstituirane otopine (sadrži 0,58 mg Xiapexa)**.
- e) Prije injiciranja Xiapexa, penis treba biti u opuštenom stanju. Namjestite vrh igle sa strane ciljnog plaka usmjeren prema točki najjače udubljenosti. Usmjerite iglu tako da uđe u plak sa strane, NE odozgo ili okomito prema kavernoznim tijelima.
- f) Uvedite iglu u plak i nastavite transverzalno kroz cijelu širinu plaka prema suprotnoj strani, ali nemojte potpuno proći kroz plak. Pravilan položaj igle pažljivo ispitajte i potvrdite otporom koji se javlja na minimalni pritisak na klip štrcaljke.
- g) Kada je vrh igle postavljen u plak, započnite s injiciranjem zadržavajući stalan pritisak kako biste polako injicirali lijek u plak. Polako izvlačite iglu tako da injicirate čitavu dozu duž puta koji igla prijeđe unutar plaka. Za plakove koji su široki samo nekoliko milimetara, pomak štrcaljke može biti minimalan. Cilj je uvijek cijelu dozu injicirati samo u plak.
- h) Nakon završenog izvlačenja igle, nježno pritisnite mjesto injekcije. Ako je potrebno, stavite povoj.
- i) Nakon svake injekcije bacite neiskorišten dio rekonstituirane otopine i otapala. Nemojte skupljati, čuvati ili koristiti bočice s neiskorištenom rekonstituiranom otopinom ili otapalom.
- j) Druga injekcija svakog ciklusa liječenja treba se dati otprilike 2-3 mm dalje od prve injekcije.

4. Postupak modeliranja penisa

Modeliranje penisa pomaže smanjiti deformirajuću zakrivljenost i ispraviti tijelo penisa. Na kontrolnom posjetu 1 do 3 dana nakon druge injekcije svakog ciklusa liječenja, provedite postupak modeliranja penisa (kako je opisano niže) na opuštenom penisu kako bi se plak razgrađen Xiapexom rastegnuo i produljio:

- Po želji primijenite odgovarajući lokalni anestetik.
- Noseći rukavice uhvatite plak ili indurirani dio opuštenog penisa otprilike 1 cm proksimalno i distalno od mjesta injiciranja. Izbjegavajte izravan pritisak na mjesto injiciranja.
- Koristeći ciljni plak kao uporišnu točku s obje ruke primijenite čvrst i ravnomjeran pritisak kako bi se plak produljio i rastegnuo. Cilj je postupno savijanje u smjeru suprotnom od zakrivljenosti penisa bolesnika, s istezanjem do točke umjerenog otpora. Zadržite pritisak tijekom 30 sekundi, a zatim pustite.
- Nakon 30 sekundi odmora ponovite tehniku modeliranja penisa do ukupno 3 pokušaja modeliranja, s 30 sekundi za svaki pokušaj.

Bolesnicima treba dati upute za samostalno svakodnevno izvođenje tehnika modeliranja penisa kod kuće, i to u razdoblju od 6 tjedana nakon posjeta na kojem je liječnik napravio postupak modeliranja plaka penisa u svakom ciklusu liječenja, prema detaljnim uputama navedenima u uputi o lijeku.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lijek koji više nije odobren

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za kolagenazu *clostridium histolyticum*, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Pregled podataka navedenih u PSUR-u za Xiapex, koji je obuhvatio razdoblje od 28. veljače 2018. do 27. veljače 2019. otkrio je slučajeve nekroze i/ili amputacije prsta te prijeloma prsta u bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom liječenih kolagenazom *clostridium histolyticum* u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet i iz literature. Uzimajući u obzir vjerojatnost mehanizma djelovanja kolagenaze *clostridium histolyticum* i naknadni postupak ekstenzije prsta u bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom, PRAC smatra da je potrebno ažurirati informacije o lijeku za Xiapex kako bi u dijelu 4.4 Sažetka opisa svojstava lijeka uključile upozorenje o nekrozi prsta koja u nekim slučajevima rezultira amputacijom prsta, te upozorenje o prijelomu prsta. Faktor koji doprinosi nekrozi prstiju može biti smanjena periferna cirkulacija. U bolesnika s povećanim rizikom od prijeloma, tj. u bolesnika s osteopenijom/osteoporozom, potreban je poseban oprez tijekom postupka ekstenzije prsta. Dio 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka ažuriran je na način da uključuje nuspojave “nekroza prsta” i “prijelom prsta” uz učestalost “nepoznato”. Uputa o lijeku je odgovarajuće ažurirana.

Povrh toga, na temelju pregleda prikaza slučajeva iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet o prijelomu penisa u bolesnika s Peyronijevom bolešću, PRAC smatra da je potrebno ažurirati informacije o lijeku za Xiapex kako bi uključile novi opis u dijelu 4.4 Sažetka opisa svojstava lijeka i u dijelu 2 Upute o lijeku na način da se poveća minimalno razdoblje između injekcije i nastavka seksualne aktivnosti na najmanje 4 tjedna te navede da je potreban oprez kod nastavka seksualne aktivnosti.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za kolagenazu *clostridium histolyticum*, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) kolagenazu *clostridium histolyticum* nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.