

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Xiapex 0,9 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas með stungulyfsstofni inniheldur 0,9 mg af kollagenasa úr *Clostridium histolyticum**.

*Blanda tveggja gerða kollagenasa sem tjáðir eru saman í og hreinsaðir úr sérvalinni svipgerð af *Clostridium histolyticum*, sem ræktuð er við loftfirrðar aðstæður.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Natríum sem sprautað er í hvern lið til meðhöndlunar lófakreppu (Dupuytren's contracture):

Hnúaliðir (metacarpophalangeal (MP)): 0,9 mg.

Nærfingurliðir (proximal interphalangeal (PIP)): 0,7 mg.

Natríum sem sprautað er í hvert hersli til meðhöndlunar Peyronie-sjúkdóms: 0,9 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Stungulyfsstofninn er hvítt frostþurrkað duft.

Leysirinn er tær litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xiapex er ætlað:

- til meðhöndlunar lófakreppu (Dupuytren's contracture) með þreifanlegan streng hjá fullorðnum sjúklingum.
- til meðhöndlunar hjá fullorðnum karlmönnum við Peyronie-sjúkdómi með þreifanleg hersli og reðurbugðu sem nemur að minnsta kosti 30 gráðum við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.2 og 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lófakreppa

Xiapex má aðeins gefast af lækni sem hlotið hefur viðeigandi þjálfun í réttri notkun lyfsins og hefur reynslu í greiningu og meðhöndlun lófakreppu.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Xiapex er 0,58 mg sem sprautað er í þreifanlegan lófakreppustreng. Rúmmál af leysi sem á þarf að halda og rúmmál af uppleystu Xiapex sem sprautað er í lófakreppustrenginn fer eftir því hvaða lið á að meðhöndla (sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun, töflu 14).

- Rúmmál skammta sem sprautað er í strengi sem hafa áhrif á hnúaliði á að vera 0,25 ml.
- Rúmmál skammta sem sprautað er í strengi sem hafa áhrif á nærfingurliði á að vera 0,20 ml.

Gefa má inndælingar í allt að tvo strengi eða tvo kreppta liði í sömu hendi í samræmi við inndælingarferlið í meðferðarheimsókn. Sprauta má í þvo þreifanlega strengi sem hefur áhrif á tvo liði eða einn þreifanlegan streng sem hefur áhrif á tvo liði á sama fingri í meðferðarheimsókn. Hver

innþæling inniheldur 0,58 mg skammt. Ef sjúkdómurinn hefur valdið margfaldri kreppu má meðhöndla fleiri strengi í öðrum meðferðarheimsóknum með u.þ.b. 4 vikna millibili.

Um það bil 24 – 72 klukkustundum eftir sprautuna er hægt að gera fingraréttuáðgerð (finger extension procedure) ef þörf krefur, til að hjálpa til við að rjúfa strenginn. Ef ekki næst viðunandi svörun er hægt að endurtaka sprautuna og fingraréttuáðgerðina eftir u.þ.b. 4 vikur. Hægt er að gefa sprautu og framkvæma fingraréttuáðgerð allt að 3 sinnum fyrir hvern streng, með u.þ.b. 4 vikna millibili. Reynsla úr klínískum rannsóknum er enn sem komið er takmörkuð við 3 sprautur í hvern streng og 8 sprautur samtals.

Peyronie-sjúkdómur

Aðeins lækni sem hlotið hefur viðeigandi þjálfun í réttri notkun lyfsins og hefur reynslu í greiningu og meðhöndlun þvagfærasjúkdóma hjá karlmönnum má gefa Xiapex. Sjúklingar með boginn getnaðarlim sem nam $>90^\circ$ tóku ekki þátt í klínísku rannsóknunum. Því er ekki hægt að mæla með meðferð fyrir þennan hóp.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Xiapex er 0,58 mg sem sprautað er í Peyronie-hersli. Rúmmál af blönduðu Xiapex sem sprautað er í hersli er 0,25 ml (sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun, töflu 14). Ef fleiri en eitt hersli er fyrir hendi skal aðeins sprauta í herslið sem veldur reðurhugðunni.

Meðferðarröð felur í sér 4 meðferðarlota að hámarki. Hver meðferðarlota felur í sér tvær Xiapex innþælingar og eina reðurmótunaraðgerð. Seinni Xiapex innþælingin er gefin 1 til 3 dögum eftir fyrstu innþælinguna. Reðurmótunaraðgerð er framkvæmd 1 til 3 dögum eftir seinni innþælingu hverrar meðferðarlota. Hléið á milli meðferðarlota er u.þ.b. sex vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engrar skammtaæðlögunar er þörf, þar sem altæk útsetning fyrir Xiapex er ekki í greinanlegu magni hjá sjúklingum með lófakreppu og altæk útsetning fyrir Xiapex er í lágmarki og stendur stutt hjá sjúklingum með Peyronie-sjúkdóm. Enginn munur sást á heildarniðurstöðum varðandi öryggi og virkni milli eldri og yngri sjúklinga.

Skert lifrarstarfsemi

Engrar skammtaæðlögunar er þörf, þar sem altæk útsetning fyrir Xiapex er ekki í greinanlegu magni hjá sjúklingum með lófakreppu og altæk útsetning fyrir Xiapex er í lágmarki og stendur stutt hjá sjúklingum með Peyronie-sjúkdóm.

Skert nýrnastarfsemi

Engrar skammtaæðlögunar er þörf, þar sem altæk útsetning fyrir Xiapex er ekki í greinanlegu magni hjá sjúklingum með lófakreppu og altæk útsetning fyrir Xiapex er í lágmarki og stendur stutt hjá sjúklingum með Peyronie-sjúkdóm.

Börn

Notkun Xiapex á ekki við til meðhöndlunar lófakreppu hjá börnum á aldrinum 0-18 ára.

Peyronie-sjúkdómur kemur eingöngu fyrir hjá fullorðnum karlkyns sjúklingum og því á notkun ekki við til meðhöndlunar Peyronie-sjúkdóms hjá börnum á aldrinum 0-18 ára.

Lyfjagjöf

Til notkunar í vefjaskemmd.

Fyrir innþælingu í vefjaskemmd á að blanda Xiapex með viðeigandi rúmmáli af leysinum sem fylgir (sjá kafla 6.6).

Nota skal einnota sprautu með 0,01 ml kvörðun og áfastri 12 eða 13 mm nál af sporvidd 27 (fylgir ekki með) til þess að draga upp viðeigandi rúmmál af blandaðri lausn. Dálítið magn af blandaðri lausn verður eftir í hettuglasinu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

Lófakreppa

Inndælingaraðferð

Ekki er mælt með að gefa staðdeyfingarlyf áður en Xiapex er sprautað við lófakreppu þar sem það kann að trufla rétta staðsetningu inndælingarinnar.

Staðfesta skal hvaða lið þarf að meðhöndla (hnúalið (metacarpophalangeal (MP)) eða nærfingurlið (proximal interphalangeal (PIP))) og ákvarða það rúmmál leysis sem þarf fyrir blöndun byggt á tegund liðar (nærfingurliður kallar á minna rúmmál til inndælingar). Inndælingarferlinu er lýst í fylgiseðlinum og fylgja þarf þjálfunargögnum fyrir lækna.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um:

- Endurkomu hjá læknum um það bil 24 – 72 klukkustundum eftir inndælingu til að skoða höndina sem sprautað var í og gera fingraréttuaðgerð til að rjúfa strenginn.
- Að beygja ekki eða rétta úr fingrunum á hendinni sem sprautað var í til þess að draga úr því að Xiapex berist úr strengnum þar til fingraréttuaðgerð er lokið.
- Að reyna aldrei að rjúfa strenginn sem sprautað var í með því að eiga við hann sjálfur.
- Að lyfta hendinni sem sprautað var í eins mikið og hægt er þangað til daginn eftir fingraréttuaðgerðina.

Fingraréttuaðgerð

Við eftirfylgniskoðun um það bil 24 – 72 klukkustundum eftir inndælinguna skal meta það hvort kreppan hefur gengið til baka. Ef kreppa er enn í strengnum verður framkvæmd minniháttar fingraréttuaðgerð til þess að reyna að rjúfa strenginn. Hugsanlega verður veitt staðdeyfing ef á þarf að halda meðan á fingraréttuaðgerðinni stendur.

Meðan úlnliður sjúklings er í krepptri stöðu skal beita miðlungsmiklum teygjuþrýstingi á strenginn sem sprautað var í með því að teygja fingurinn í u.þ.b. 10 til 20 sekúndur. Ef strengir hafa áhrif á nærfingurlið skal framkvæma fingraréttuaðgerð þegar hnúaliður er í krepptri stöðu. Ef fyrsta fingraréttuaðgerð nægir ekki til að rjúfa strenginn má reyna aðra og þriðju tilraun með 5 til 10 mínútna millibili. Ekki er mælt með fleiri en 3 tilraunum fyrir hvern lið til þess að rjúfa streng.

Ef strengurinn hefur ekki reinað eftir 3 tilraunir til réttingar má skipuleggja eftirfylgniskoðun u.þ.b. 4 vikum eftir inndælingu. Ef strengurinn er áfram krepptur í næstu skoðun má framkvæma aðra inndælingu og fingraréttuaðgerð.

Í kjölfar fingraréttuaðgerða(r) og þess að spelka er sett á sjúkling (með meðhöndlaðan lið eins mikið réttan og hægt er) skal gefa sjúklingi fyrirmæli um:

- Að framkvæma engar erfiðar aðgerðir með hendinni sem sprautað var í þar til gefin eru fyrirmæli um slíkt.
- Að sofa með spelkuna í allt að 4 mánuði.
- Að framkvæma æfingar þar sem fingur eru beygðir og réttir nokkrum sinnum á dag í nokkra mánuði.

Peyronie-sjúkdómur

Inndælingarferli

Gefa má leiðsludeyfingu (reðurblokk) eða staðdeyfingu áður en inndæling er gefin með Xiapex, ef þess er óskað. Í megin klínísku rannsóknunum fengu u.þ.b. 30% sjúklinganna leiðsludeyfingu áður en inndæling fór fram.

Staðsetning meðferðarsvæðisins á Peyronie-hersli er ákvarðað í mestu sveigju (eða miðju þess) þegar getnaðarlimurinn er stinnur og svæðið merkt með tússpenna fyrir skurðaðgerðir. Xiapex skal sprauta

inn í viðkomandi hersli þegar getnaðarlimurinn er linur. Inndælingarferlinu er lýst nánar í fylgiseðlinum og fylgja þarf þjálfunargögnum fyrir lækna.

Reðurmótunaraðgerð

Reðurmótun hjálpar til við að draga úr reðurbugðu og rétta rót getnaðarlimsins. Við efirfylgniskoðun 1 til 3 dögum eftir seinni inndælinguna í hverri meðferðarlotu, skal þjálfaður læknir framkvæma reðurmótunaraðgerð á linum getnaðarlim til þess að teygja og lengja herslið sem var meðhöndlað og sem Xiapex hefur rofið. Gefa má staðeyfingu áður en mótunin hefst, ef þess er óskað. Læknirinn skal vera í hönskum og grípa í herslið á linum getnaðarlim u.þ.b. 1 cm nær og fjær stungustaðnum. Forðast skal beinan þrýsting á inndælingarsvæðið. Herslið sem á að meðhöndla er notað sem vogarás og notast er við báðar hendur til að beita þéttum og stöðugum þrýstingi til þess að lengja og teygja herslið. Markmiðið er að skapa smátt og smátt sveigju sem er öfug við sveigjuna á getnaðarlim sjúklings og teygja þar til mótstaða er í meðallagi mikil.

Viðhalda skal þrýstingi á getnaðarliminn í 30 sekúndur, sleppa síðan og gera hlé í 30 sekúndur áður en reðurmótunartæknin er endurtekin í alls 3 tilraunir sem hver stendur í 30 sekúndur.

Auk þess að gangast undir reðurmótunaraðgerð á læknaðstofu skulu sjúklingar fá leiðbeiningar varðandi viðeigandi tækni til þess að framkvæma sjálfir reðurmótun heima við á hverjum degi á 6 vikna tímabili í kjölfar reðurmótunar hjá lækni í hverri meðferðarlotu, í samræmi við nákvæmar leiðbeiningar sem koma fram í fylgiseðli.

Ef reðurbugðan er minni en 15 gráður eftir fyrstu, aðra eða þriðju meðferðarlotu, eða ef læknirinn ákveður að ekki sé klínískur grundvöllur fyrir frekari meðferð skal ekki gefa næstu meðferðarlotur.

Ekki er vitað hvort öruggt sé að gefa fleiri en eina meðferðarröð af Xiapex við Peyronie-sjúkdómi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðferð við Peyronie-skellum sem snerta þvagrás getnaðarlims vegna hugsanlegrar áhættu fyrir þennan líkamshluta.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varnarárreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Í kjölfar inndælingar með Xiapex er hugsanlegt að svæsin ofnæmisviðbrögð komi fram og hafa skal eftirlit með sjúklingum í 30 mínútur áður en þeir yfirgefa læknaðstofuna, til þess að fylgjast með hugsanlegum merkjum eða einkennum um alvarleg ofnæmisviðbrögð, t.d. útbreiddan roða eða útbrot, þrota, þrengsl í hálsi eða öndunarerfiðleika. Leiðbeina skal sjúklingum um að ráðfæra sig tafarlaust við lækni ef vart verður við einhver þessara einkenna. Neyðarlyf til þess að meðhöndla hugsanleg ofnæmisviðbrögð skulu vera til reiðu.

Tilkynnt var um bráðaofnæmisviðbrögð í klínískri rannsókn eftir markaðssetningu, hjá sjúklingi sem áður hafði fengið Xiapex til að meðhöndla lófakreppu, svo ljóst er að svæsnar aukaverkanir á borð við bráðaofnæmislost kunna að koma fram í kjölfar inndælinga með Xiapex. Sumir sjúklingar með lófakreppu mynduðu IgE mótefni gegn lyfjum í auknu magni og með hærri títrum eftir því sem fleiri inndælingar með Xiapex voru gefnar hver á eftir annarri.

Í tvíblindum hluta þeirra þriggja 3. stigs klínísku rannsókna með samanburði við lyfleysu sem gerðar voru á lófakreppu, komu væg viðbrögð (þ.e. kláði) fyrir hjá 17% þeirra sjúklinga sem fengu Xiapex eftir allt að 3 inndælingar. Nýgengi kláða í tengslum við Xiapex jókst eftir að sjúklingum með lófakreppu voru gefnar fleiri inndælingar með Xiapex.

Í tvíblindum hluta þeirra tveggja 3. stigs klínísku rannsókna með samanburði við lyfleysu sem gerðar voru á Peyronie-sjúkdómi, kom staðbundinn kláði fyrir hjá herra hlutfalli þeirra sjúklinga sem fengu Xiapex (4%) en sjúklinga sem fengu lyfleysu (1%) eftir allt að 4 meðferðarlotur (með allt að 8 Xiapex

inndælingum). Nýgengi kláða í tengslum við Xiapex var svipað eftir hverja inndælingu, burtséð frá fjölda gefinna inndælinga.

Rofin sin eða aðrir alvarlegir áverkar á fingri/hönd sem sprautað er í til að meðhöndla lófakreppu
Aðeins má sprauta Xiapex í lófakreppustreng. Þar sem Xiapex rýfur kollagen verður að gæta þess að sprauta því ekki í sínar, taugar, æðar eða aðra hluta handarinnar sem innihalda kollagen. Inndæling Xiapex í vefi sem innihalda kollagen getur leitt til skemmda á þeim og hugsanlega til varanlegs áverka, svo sem sínarofs eða áverka á liðböndum. Gæta skal varúðar þegar Xiapex er sprautað í strengi sem kreppa nærfingurliði, þar sem klínískar rannsóknir benda til aukinnar hættu á sínarofi og áverka á liðbandi í tengslum við meðferð á kreppum í nærfingurlið með Xiapex. Þetta er sérstaklega mikilvægt þegar um er að ræða strengi sem staðsettir eru í nærfingurlið litlafingurs. Þegar sprautað er í streng sem hefur áhrif á nærfingurlið litlafingurs má ekki stinga nálinni dýpra en 2 til 3 mm og ekki fjær línunni milli lófa og fingurs (palmar digital crease) en 4 mm. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að fylgja meðferðarleiðbeiningum (sjá kafla 4.2) og að hafa tafarlaust samband við lækinn ef erfitt reynist að beygja fingurinn eftir að þrotinn minnkar (merki um sínarof).

Flestir sjúklingar sem verða fyrir sínarofi eða áverkum á liðbandi hafa hlotið bata í árangursríkri skurðaðgerð. Mikilvægt er að fá greiningu, mat og meðferð sem fyrst, því að sínarof/áverki á liðbandi getur hugsanlega haft áhrif á heildarvirkni handarinnar.

Sjúklingar með lófakreppustrengi sem tengjast húðinni geta verið í meiri hættu á húðskemmdum vegna áhrifa Xiapex og fingeréttuáðgerðarinnar á húðina yfir strengnum sem meðhöndlaður er.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik tætrar húðar sem kröfðust húðígræðslu eftir fingeréttuáðgerð. Meta þarf sem fyrst merki eða einkenni sem geta endurspeglad alvarleg meiðsl í meðhöndluðum fingri/hendi eftir inndælingu eða meðhöndlun, vegna þess að skurðaðgerð getur verið nauðsynleg. Í samanburðarrannsókn eftir markaðssetningu var sýnt fram á hærri tíðni tætrar húðar eftir tvær samhliða inndælingar í sömu hendi (sjá einnig kafla 4.8).

Tilkynnt hefur verið um tilfelli þar sem drep varð í fingri, sem leiddi í sumum tilfellum til aflimunar á hluta fingurs. Ef hæg útæðablóðrás er þegar fyrir hendi, t.d. Raynauds heilkenni, og adrenalín er notað samhliða staðdefilyfjum hjá viðkomandi sjúklingum getur það aukið líkurnar á slíku (sjá einnig kafla 4.8).

Tilkynnt hefur verið um tilfelli þar sem brot urðu í kjúkum fingurs eftir fingurmeðhöndlunina. Gæta skal varúðar þegar fingeréttuáðgerðir eru framkvæmdar á sjúklingum með viðkvæm bein, en þeir kunna að eiga aukna hættu á brotum í kjúkum fingurs (t.d. sjúklingar með beinrýrð/beinþynningu). Mælt er með því að framkvæma myndgreiningu eftir meðhöndlunina ef vart verður við aflögun, verki eða aukinn þrota á fingri (sjá einnig kafla 4.8).

Rofin groppa (reðurbrot) eða aðrir alvarlegir áverkar á getnaðarlim við meðhöndlun Peyronie-sjúkdóms

Inndæling Xiapex inn í líkamshluta sem innihalda kollagen, svo sem groppu getnaðarlims, getur valdið þessum líkamshlutum skaða og jafnvel áverka á borð við rofna groppu (reðurbrot). Því má aðeins sprauta Xiapex inn í Peyronie-herslið og gæta skal þess að forðast inndælingu í þvagrás, taugar, æðar, groppu eða aðra hluta getnaðarlims sem innihalda kollagen.

Tilkynnt var um rofna groppu sem alvarlega aukaverkun eftir inndælingu með Xiapex hjá 5 af 1.044 sjúklingum (0,5%) í klínískum rannsóknnum á Peyronie-sjúkdómi með og án samanburðar. Hjá öðrum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Xiapex (9 af 1.044; 0,9%) var tilkynnt um samsett einkenni á borð við flekkblæðingu eða margúl á getnaðarlim, skyndilega niðurlýppun getnaðarlims og/eða smell eða smelltilfinningu í getnaðarlim, og í slíkum tilvikum er ekki hægt að útiloka rofna groppu.

Einnig var tilkynnt um svæsinn margúl á getnaðarlim sem aukaverkun hjá 39 af 1.044 sjúklingum (3,7%) í klínískum rannsóknnum á Peyronie-sjúkdómi með og án samanburðar.

Læknar eiga að ráðleggja sjúklingi að bíða a.m.k. 4 vikur eftir seinni inndælingu í meðferðarlotu áður en kynlíf er stundað á ný og að gæta þess að allur verkur og þroti hafi horfið auk þess að gæta varúðar þegar kynlíf er stundað á ný.

Merki og einkenni sem geta gefið til kynna alvarlegan áverka á getnaðarlim skal skoða án tafar til þess að meta hvort um er að ræða rofna groppu eða svæsinn margúl á getnaðarlim sem kunna að kalla á inngrip með skurðaðgerð.

Notkun hjá sjúklingum með storkukvilla

Gæta á varúðar við notkun Xiapex hjá sjúklingum með storkukvilla og sjúklingum sem nota segavarnarlyf. Í þeim þremur tvíblindu 3. stigs rannsóknum á lófakreppu sem gerðar voru með sammanburði við lyfleysu tilkynntu 73% þeirra sjúklinga sem fengu Xiapex um flekkblæðingu eða mar og 38% tilkynntu um blæðingu á stungustað. Í þeim tveimur tvíblindu 3. stigs rannsóknum á Peyronie-sjúkdómi sem gerðar voru með sammanburði við lyfleysu fengu 65,5% þeirra sjúklinga sem fengu Xiapex margúl á getnaðarlim og 14,5% fengu flekkblæðingu á getnaðarlim. Virkni og öryggi Xiapex hjá sjúklingum sem nota segavarnarlyf önnur en allt að 150 mg af acetýlsalicýlsýru á dag áður en þeir fá Xiapex er ekki þekkt. Ekki er ráðlagt að nota Xiapex hjá sjúklingum sem hafa notað segavarnarlyf (að frátöldu allt að 150 mg af acetýlsalicýlsýru á dag) innan 7 daga áður en þeir fá Xiapex.

Önæmismyndun

Eins og við á um öll prótein sem notuð eru í lækningalegum tilgangi og ekki eru upprunnin í mönnum geta sjúklingar myndað mótefni við próteinlyfinu. Mótefni gegn próteinhlutum lyfsins (AUX-I og AUX-II) voru mæld í blóðsýnum sem tekin voru úr sjúklingum með lófakreppu og Peyronie-sjúkdóm í nokkur skipti meðan á klínískum rannsóknum stóð.

Þrjátíu dögum eftir fyrstu sprautu í klínísku rannsóknunum á lófakreppu greindust mótefni gegn AUX-I í blóði hjá 92% sjúklinganna og gegn AUX-II hjá 36% sjúklinganna. Fimm árum eftir fyrstu inndælingu Xiapex voru 92,8% og 93,4% einstaklinga sermijákvæðir hvað varðar mótefni gegn AUX-I og AUX-II, í þessari röð.

Nánast allir sjúklingar sýndu jákvæð titur hvað varðar mótefni gegn AUX-I (97,9%) og mótefni gegn AUX-II (97,5%) 60 dögum eftir tvær samfærðar inndælingar.

Sex vikum eftir fyrstu meðferðarlotu með Xiapex í klínísku rannsóknunum á Peyronie-sjúkdómi sýndu u.þ.b. 75% sjúklinga mótefni gegn AUX-I og u.þ.b. 55% sjúklinga sýndu mótefni gegn AUX-II. Sex vikum eftir áttundu inndælingu (fjórðu meðferðarlotu) með Xiapex mynduðu >99% sjúklinga, sem höfðu fengið Xiapex, háa mótefnatítur bæði gagnvart AUX-I og AUX-II. Framkvæmd voru próf á hlutleysandi mótefnum hjá undirhópi þar sem 70 sýni voru valin sem dæmigerð fyrir mótefnasvörun við há og lág titur í viku 12 í meðferðinni. Hjá hverjum sjúklingi þar sem sýni var valið í viku 12 voru samsvarandi sýni prófuð frá viku 6, 18, 24 og 52 ef viðkomandi var einnig jákvæður hvað varðar mótefnabindingu. Hlutleysandi mótefni gegn AUX-I eða AUX-II greindust hjá 60% og 51,8% sjúklinga, í þessari röð. Fimm árum eftir fyrstu inndælingu Xiapex var meirihluti einstaklinga (> 90%) sermijákvæður hvað varðar mótefni gegn AUX-I og AUX-II. Að auki héldust þeir sermijákvæðir hvað varðar hlutleysandi mótefni gegn AUX-I og AUX-II.

Hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir við þessum tveimur ábendingum sást ekki fylgni milli mótefnatíðni, mótefnatítur eða hlutleysandi stöðu og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Þar sem ensímin í Xiapex hafa að hluta til sams konar amínósýruröð og matrixmetallópróteinasar (MMP) hjá mönnum gætu mótefni gegn lyfinu (anti-drug antibodies, ADA) hugsanlega truflað starfsemi matrixmetallópróteinasa hjá mönnum. Engin atriði varðandi öryggi lyfsins, sem tengjast hömlun á virkni matrixmetallópróteinasa, hafa komið fram og engar aukaverkanir hafa gefið til kynna að sjálfsofnæmissjúkdómar hafi komið fram eða versnað eða að stoðkerfisheilkenni (musculoskeletal syndrome; MSS) hafi komið fram. Þó engar klínískar vísbendingar sé að finna í fyrirbyggjandi gögnum um öryggi lyfsins um að stoðkerfisheilkenni geti komið fram eftir gjöf Xiapex er ekki hægt að útiloka að það geti gerst. Ef þetta heilkenni kæmi fram myndi það gerast smátt og smátt og einkennast af einu

eða fleiri eftirtalinna einkenna: liðverkjum, vöðvaverkjum, stirðleika í liðum, stirðleika í öxlum, bjúg í höndum, bandvefsmyndun í lófum og myndun fyrirferða eða hnúta í sinum.

Skurðaðgerð að meðferð lokinni

Ekki er vitað hvaða áhrif meðhöndlun með Xiapex hefur á skurðaðgerð ef hennar reynist þörf síðar.

Sérstakir kvillar/sjúkdómar tengdir getnaðarlim sem hafa ekki verið rannsakaðir í klínískum rannsóknum

Meðferð með Xiapex hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með kalkað hersli sem gæti truflað inndælingartæknina, strengi með eða án neðanrása (hypospadias), segamyndun í slagæð/bláæð á aftari hluta getnaðarlims, íferð góðkynja eða illkynja fyrirferðar sem veldur sveigju á getnaðarlim, íferð af völdum sýkla svo sem þegar um er að ræða *lymphogranuloma venereum*, framlæga sveigju af einhverri ástæðu og staka stundaglaslaga aflögun á getnaðarlim, og því skal forðast meðferð hjá þessum sjúklingum.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum Xiapex við önnur lyf. Altæk útsetning fyrir Xiapex eftir staka inndælingu er ekki í greinanlegu magni hjá sjúklingum með lófakreppu og altæk útsetning fyrir Xiapex er í lágmarki og stendur stutt hjá sjúklingum með Peyronie-sjúkdóm.

Það var enginn klínískt marktækur munur á nýgengi aukaverkana í kjölfar meðferðar með Xiapex byggt á alvarleika rístruflunar við grunnildi eða samhliða notkun fosfódíesterasahemla af gerð 5 (PDE5).

Þó engar klínískar vísbendingar liggi fyrir um milliverkanir milli Xiapex og tetrasýklín og antrasýklín/antrakínólón sýklalyfja og antrakínónafleiða hefur verið sýnt fram á að slíkar afleiður hamla niðurbroti kollagens af völdum matrixmetallópróteinasa *in vitro* við þéttni sem skiptir máli í lyfjafræðilegu tilliti. Því er ekki mælt með notkun Xiapex hjá sjúklingum sem hafa fengið tetrasýklín sýklalyf (t.d. doxýsýklín) innan 14 daga áður en þeir fá Xiapex sprautu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga og frjósemi

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun Xiapex á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi, meðgöngu eða þroska fósturvísis/fósturs (sjá kafla 5.3). Ekki hafa verið gerðar dýrarannsóknir á þroska um og eftir fæðingu þar sem niðurstöður úr rannsóknum á lyfjahvörfum hjá mönnum sýna að Xiapex finnst ekki í greinanlegu magni í blóðrás eftir að hafa verið sprautað í lófakreppustreng (sjá kafla 5.1). Eftir endurtekna notkun mynda sjúklingar mótefni gegn lyfinu og ekki er hægt að útiloka að þau krossverki við matrixmetallópróteinasa (MMP), sem koma við sögu á meðgöngu og við fæðingu. Hugsanleg áhætta varðandi þroska um og eftir fæðingu hjá mönnum er ekki þekkt. Því er Xiapex ekki ætlað til notkunar á meðgöngu og ætti að fresta meðhöndlun þar til að notkun lokinni.

Peyronie-sjúkdómur kemur eingöngu fyrir hjá fullorðnum karlkyns sjúklingum og því liggja ekki fyrir neinar viðeigandi upplýsingar um notkun handa konum. Lág gildi Xiapex voru greinanleg í blóðvökva metanlegra karlkyns sjúklinga í allt að 30 mínútur eftir lyfjagjöf Xiapex í hersli á getnaðarlim sjúklinga með Peyronie-sjúkdóm (sjá kafla 5.2).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort kollagenasi úr *clostridium histolyticum* skilst út í brjóstamjólk. Sýna ber aðgát þegar Xiapex er gefið konu með barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xiapex getur haft mikil áhrif á hæfni til að aka og stjórna vélum vegna þrota og verkjar sem hamla notkun handarinnar sem sprautað var í við lófakreppu. Meðal annarra aukaverkana sem tilkynnt hefur verið um eftir inndælingu Xiapex og geta haft minni háttar áhrif á hæfni til að aka og stjórna vélum eru sundl, náladofi, skert tilfinningaskyn og höfuðverkur. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að forðast athafnir sem geta verið hættulegar, svo sem akstur og notkun véla, þar til það er orðið óhætt eða lækinn mælir með því.

4.8 Aukaverkanir

Lófakreppa

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum á Xiapex (272 af 409 sjúklingum fengu allt að þrjár stakar inndælingar með Xiapex og 775 sjúklingar fengu tvær samtímis inndælingar í sömu hönd) voru staðbundin viðbrögð á stungustað, svo sem útlægur bjúgur (bundinn við stungustað), mar (þ.m.t. flekkblæðing), blæðing á stungustað og verkur á stungustað. Viðbrögð á stungustað voru mjög algeng og komu fyrir hjá miklum meirihluta sjúklinga, voru aðallega væg eða miðlungi alvarleg og hurfu yfirleitt innan 1-2 vikna eftir sprautuna. Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir sem tengdust lyfinu; rofna sin (6 tilvik), sinabólga (1 tilvik), aðrar skemmdir á liðböndum (2 tilvik) og margþætt staðbundið verkjaheilkenni (complex regional pain syndrome) (1 tilvik). Tilkynnt var um bráðaofnæmisviðbrögð hjá sjúklingi sem áður hafði fengið meðferð með Xiapex (1 tilvik).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 eru aukaverkanir flokkaðar eftir líffæraflokkum og eftirtöldum tíðniflokkum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) og tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum. Alvarlegustu aukaverkanirnar eru taldar fyrst innan hvers tíðniflokks. Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum eru þær sem tilkynnt var um í tvíblindum 3. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu við meðhöndlun lófakreppu (Dupuytren's contracture) með þreifanlegan streng hjá fullorðnum sjúklingum (AUX-CC-857, AUX-CC-859) og í klínísku samanburðarrannsóknunum (AUX-CC-864, AUX-CC-867) eftir markaðssetningu þar sem tvær inndælingar voru gefnar samtímis í sömu hönd.

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Bólga í bandvef á stungustað Vessaæðabólga	
Blóð og eitlar	Eitlastækkun	Verkur í eitlum	Blóðflagnafæð Eitlabólga	
Ónæmiskerfi			Ofnæmi Bráðaofnæmisviðbrögð	
Geðræn vandamál			Vistarfíring Æsingur Svefnleysi Píringur Eirðarleysi	

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi		Náladofi Minnkað snertiskyn Sviðatilfinning Sundl Höfuðverkur	Margþætt staðbundið verkjaheilkenni Útlímslömun Skreyjtaugaryfirlið Skjálfti Ofskynnæmi	
Augu			Bjúgur í augnlokum	
Æðar			Margúll Lágþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Mæði Oföndun	
Meltingarfæri		Ógleði	Niðurgangur Uppköst Verkur í efri hluta kviðarhels	
Húð og undirhúð	Kláði Flekkblæðing	Blóðfylltar blöðrur ^(a) Blöðrur Útbrot Hörundsroði Ofsviti	Roða- eða dröfnuútbrot Exem Þroti í andliti Húðkvillar, svo sem flögnun, skemmdir, verkur, strekkt húð, upplitun eða hrúður	
Stoðkerfi og stoðvefur	Verkir í útlimum	Löðverkir Fyrirferð í holhönd Þroti í liðum Vöðvaverkir	Verkur í brjóstvegg, nára, hálsi eða öxl Óþægindi frá stoðkerfi eða stirðleiki, stirðleiki eða brak í liðum Óþægindi í útlimum Sínarbólga Vöðvakrampi eða máttleysi í vöðvum	
Æxlunarfæri og brjóst			Eymsli í brjóstum Brjóstastækkun	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Útlægur bjúgur ^(c) Blæðing, verkur eða þroti á stungustað Eymsli	Verkur í holhönd Bólga Hitatilfinning, roði, bólga, blöðrur eða kláði á stungustað Þroti	Staðbundinn þroti Hiti Verkur Óþægindi Þreyta Hitatilfinning Inflúensulík veikindi Viðbrögð, vanlíðan, erting, tilfinningaleysi, hreistrun, hnútur eða upplitun á stungustað Kuldaóþol í meðhöndluðum fingrum	

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður			Þreifanlegir eitlar Hækkaður alanín amínótransferasi Hækkaður aspartat amínótransferasi Hækkaður líkamshiti	
Áverkar og eitranir	Mar	Tætt húð ^(a,b)	Rofin sin Áverki á liðbandi (ligament) Áverki á útlím Opið sár Sár opnast	Drep í fingri ^(d) Brot í fingri ^(d)

a tilkynnt af herra nýgengi (mjög algengt) hjá sjúklingum sem fengu tvær samtímis inndælingar af Xiapex í sömu hönd samanbúið við einstaklinga sem fengu allt að þrjár stakar inndælingar í 3. stigs lykilrannsóknunum á lófakreppu með samanburði við lyfleysu.

b „tætt húð“ felur í sér bæði „tætta húð á stungustað“ og „tætingu“

c „útlægur bjúgur“ felur í sér bæði „bjúgur á stungustað“ og „bjúgur“

d sjá einnig kafla 4.4

Nýgengi tætrar húðar (29,1%) var herra hjá einstaklingum sem fengu tvær samtímis inndælingar af Xiapex í klínísku rannsókninni AUX-CC-867 með sögulegum samanburði, samanbúið við einstaklinga sem fengu allt að þrjár stakar inndælingar í 3. stigs lykilrannsóknunum á lófakreppu með samanburði við lyfleysu (CORD I og CORD II) (8,8%). Flest tilvik tætrar húðar komu fram daginn sem átt var við svæðið. Herra nýgengi tætrar húðar kom að stafa af öflugari fingraréttuaðgerðum hjá sjúklingum eftir staðdeyfingu handar. Í rannsókn AUX-CC-867 fengu flestir (85%) einstaklingar staðdeyfingu áður en fingraréttuaðgerð var framkvæmd.

Enginn annar klínískt marktækur munur var á samtímis inndælingunum tveimur af Xiapex í sömu hönd og allt að þremur stökum inndælingum af Xiapex hvað varðar þær aukaverkanir sem tilkynnt var um (þ.e. flestar aukaverkanir voru bundnar við þann útlím sem meðhöndlaður var og voru vægar eða í meðallagi alvarlegar).

Heildar öryggisupplýsingar voru svipaðar burtséð frá tímasetningu fingraréttuaðgerðar eftir inndælingu (þ.e. 24 klst., 48 klst. og ≥ 72 klst. eftir inndælingu) meðal sjúklinga sem fengu tvær samtímis inndælingar af Xiapex í rannsókn AUX-CC-867.

Peyronie-sjúkdómur

Samantekt á öryggisupplýsingum

Öryggisupplýsingar voru á heildina litið svipaðar í báðum tvíblindu 3. stigs rannsóknunum með samanburði við lyfleysu (832 karlkyns sjúklingar, 551 sjúklingar fengu Xiapex) og í opinni 3. stigs rannsókn (189 karlkyns sjúklingar) á sjúklingum sem áður höfðu fengið lyfleysu í samanburðarrannsóknunum. Í báðum tvíblindu 3. stigs rannsóknunum með samanburði við lyfleysu voru flestar aukaverkanir staðbundin viðbrögð á getnaðarlim og nára og í flestum tilvikum voru þessi viðbrögð væg eða í meðallagi svæsin, og flest þeirra (79%) gengu til baka innan 14 daga eftir að inndælingin var gefin. Mynstur aukaverkana var svipað eftir hverja inndælingu, burtséð frá fjölda gefinna inndælinga. Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um ($\geq 25\%$) við klínískar samanburðarrannsóknir á Xiapex voru margúll á getnaðarlim, þroti í getnaðarlim og verkur í getnaðarlim. Mjög algengt var að tilkynnt væri um svæsin margúl á getnaðarlim, þar með talið svæsin margúl á stungustað.

Í klínískum rannsóknum á Xiapex við Peyronie-sjúkdómi, með og án samanburðar, var sjaldgæft að tilkynnt væri um rofna groppu og aðra alvarlega áverka á getnaðarlim (sjá kafla 4.4)

Tilkynnt var um smell eða smelltilfinningu í getnaðarlim, sem er stundum lýst sem „brestum“ eða „braki“ og sem stundum fylgir niðurlýppun, margúl og/eða verk, hjá 73/551 (13,2%) sjúklingum sem fengu Xiapex og 1/281 (0,3%) sjúklingum sem fengu lyfleysu, rannsóknir 1 og 2 samanlagðar.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 sýnir aukaverkanir skráðar samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðniflokkum á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjalfgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum. Innan hvers tíðniflokks koma alvarlegustu aukaverkanirnar fram fyrst. Aukaverkanir sem tilkynnt var um við klíniska áætlun eru þær sem komu fram í tvíblindum 3. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu.

Tafla 2: Tafla með lista yfir aukaverkanir.

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Sveppasýking í húð Sýking Sýking í efri hluta öndunarvegna
Blóð og eitlar			Verkur í eitlum Eðsónfíklafjöld Eitlastækkun
Ónæmiskerfi			Lyfjaofnæmi Bráðaofnæmisviðbrögð*
Efnaskipti og næring			Vökvasöfnun
Geðræn vandamál			Óeðlilegir draumar Þunglyndi Kynferðislegar hömlur
Taugakerfi			Höfuðverkur Sundl Bragðtruflun Náladofi Sviðatilfinning Ofurskynnæmi Minnkað snertiskyn
Eyru og völundarhús			Eyrnasuð
Hjarta			Hraðtaktur
Æðar			Margúll Háþrýstingur Blæðing Sogæðakvilli Yfirborðssegabláæðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Hósti
Meltingarfæri			Þaninn kviður Hægðatregða
Húð og undirhúð		Blóðfylltar blöðrur Upplitun á húð	Roði Sáramyndun á getnaðarlim Roðaútbrot Nætursviti Röskun, hnútur, bólgahnúður, blöðrumyndun, erting eða bjúgur í húð Truflun á litarefni Ofplitun á húð

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og stoðvefur			Verkir í baki, lífbeini eða nára Liðbandsröskun Verkur í liðbandi Óþægindi í stoðkerfi og stoðvef
Nýru og þvaggfæri			Sársauki við þvagliát Bráð þvagliát
Æxlunarfæri og brjóst	Margúll ^(a) , þroti ^(b) , verkur ^(c) eða flekkblæðing ^(d) á getnaðarlim	Blöðrumyndun á getnaðarlim Kynfærakláði Sársaukafull stinning Ristruflun Sársauki við samfarir Roði á getnaðarlim	Samgróningur á getnaðarlim Raskanir getnaðarlíms Versnun Peyronie- sjúkdóms Kynhvatartruflun Roði á pung Óþægindi í kynfærum Blæðing frá kynfærum Verkir í grindarholi Móttökun getnaðarlíms Segamyndun í æð getnaðarlíms Bjúgur á pung Verkur í pung
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Blöðrun eða kláði á stungustað Staðbundinn bjúgur Hnútur Verkur ofan lífbeins	Hitatilfinning Viðbrögð eða upplitun á stungustað Hiti Þroti Þróttleysi Kuldahrollur Blaðra Hersli Inflúensulíkur sjúkdómur Bjúgur Útferð Eymsli
Rannsóknaniðurstöður			Hækkaður blóðsykur Hækkaður slagbilsþrýstingur Hækkaður líkamshiti
Áverkar og eitranir		Verkir í tengslum við aðgerð	Reðurbrot Tætt húð Opð sár Margúll á pung Áverki á lið Áverki á getnaðarlim

a Nær yfir: tilkynnt var um margúl á stungustað og margúl á getnaðarlim, þar sem notast var við heitið mar á getnaðarlim eða mar á stungustað, hjá 87% sjuklinga.

b Nær yfir: þroti á stungustað, bjúgur á getnaðarlim, þroti á getnaðarlim, staðbundinn þroti, þroti á pung og bjúgur á stungustað.

c Nær yfir: verkur á stungustað, verkur í getnaðarlim og óþægindi á stungustað.

d Nær yfir: mar, flekkblæðing, blæðing frá getnaðarlim og blæðing á stungustað.

- * tilkynnt í klínískri rannsókn eftir markaðssetningu hjá sjúklingi sem hafði áður fengið Xiapex til meðferðar við lófakreppu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ef Xiapex er gefið í stærri skömmtnun en ráðlagt er má gera ráð fyrir að því tengist aukin staðbundin viðbrögð á stungustað. Við ofskömmtnun þarf að veita hefðbundna stuðningsmeðferð og meðhöndlun með tilliti til einkenna.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf við sjúkdómum í stoðkerfi – ensím, ATC-flokkur: M09AB02

Xiapex er frostþurrkað stungulyf sem inniheldur blöndu tveggja kollagenasa úr *Clostridium histolyticum* í skilgreindu massahlutfalli. Þessir kollagenasar, nefndir AUX-I og AUX-II, eru hvor úr sínum meginflokki kollagenasa (flokki I og flokki II) sem framleiddir eru af *Clostridium histolyticum*. AUX-I og AUX-II eru stakar fjölpeptíðkeðjur úr u.þ.b. 1000 aminósýrum í þekktri röð, með mólþungann 114 kDa (AUX-I) og 113 kDa (AUX-II), greint með massaröfsgreiningu. Fjölpeptíðkeðjurnar eru hreinsaðar með venjulegum slúðraðferðum til aðgreiningar og einangrunar próteina til líffræðilegrar meðhöndlunar, svo úr verður blanda tveggja kollagenasa sem er einsleit, vel skilgreind og stýrð.

Vegna þess að niðurbrot kollagens eftir gjöf Xiapex er staðbundið og þarfnast hvorki né veldur greinanlegu magni af AUX-I og AUX-II í blóðrás er ekki hægt að meta lyfhrif Xiapex hjá sjúklingum og því hafa slíkar rannsóknir ekki verið gerðar.

Verkunarháttur

Kollagenasar eru próteínkljúrandi ensím sem brjóta niður kollagen við lífeðlisfræðilegar aðstæður. Xiapex er blanda klostríðal kollagenasa af flokki I (AUX-I) og flokki II (AUX-II) í skilgreindu massahlutfalli. Þessir tveir flokkar kollagenasa eru sértækir fyrir mismunandi hvarfefni þannig að þeir bæta hvor annan upp. Báðir kollagenasarnir rjúfa millivefskollagen á skilvirkan hátt, en á mismunandi stöðum á sameindinni, auk þess sem þeir sækja hvor í sína þrívíddarbyggingu próteina (annars vegar þrefaldan spíral (helix) og hins vegar eðlissvipt eða niðurbrotin prótein). Þessi munur gerir það að verkum að þessir tveir flokkar ensíma bæta hvor annan upp við niðurbrot kollagens. Kollagenasar af flokki I (α , β , γ , og η) eru afurðir *colG* gensins; þeir hefja niðurbrot kollagens nærri amínó- eða karboxýenda próteinsvæða með þrefalda spíralbyggingu og búa til stór próteinbrot. Kollagenasar af flokki II (δ , ϵ , and ζ ,) eru aftur á móti afurðir *colH* gensins; þeir hefja niðurbrotið í innviðum kollagensameindanna og búa til smærri kollagenbrot. Báðir flokkar kollagenasa rjúfa gelatín (eðlissvipt kollagen) og lítil kollagenbrot auðveldlega, en ensím af flokki II hafa meiri sækni í lítil kollagenbrot. Kollagenasar af flokki I rjúfa óleysanlegt kollagen með þrefalda spíralbyggingu með meiri sækni en kollagenasar af flokki II. Saman búa ensímin yfir breiðri virkni til niðurbrots kollagens.

Lófakreppa

Inndæling Xiapex í lófakreppustreng, sem einkum er gerður úr millivefskollageni af tegund I og III, leiðir til þess að ensímin rjúfa strenginn.

Peyronie-sjúkdómur

Merki og einkenni Peyronie-sjúkdóms stafa af kollagenherslum. Inndæling Xiapex í Peyronie-hersli, sem einkum er gert úr kollageni, kann að leiða til þess að ensímin rjúfi herslið. Þegar herslið hefur rofnað dregur úr reðurbugðu og óþægindum þeim sem sjúklingur verður fyrir af völdum Peyronie-sjúkdóms.

Verkun og öryggi

Lófakreppa

Virkni Xiapex 0,58 mg var metin í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum lykilrannsóknunum með samanburði við lyfleysu, CORD I (AUX-CC-857) og CORD II (AUX-CC-859), sem gerðar voru á fullorðnum sjúklingum með lófakreppu. Þýði tvíblindu rannsóknarinnar samanstóð af 409 sjúklingum þar sem 272 fengu Xiapex 0,58 mg og 137 fengu lyfleysu. Miðgildi aldurs var 63 ár (á bilinu 33 til 89 ára) og 80% sjúklinga voru karlkyns. Við upphaf rannsókna höfðu þátttakendur: (1) kreppu með fingurbeygju og þreifanlegum streng í a.m.k. einum fingri (öðrum en þumli) sem nam 20° til 100° í hnúaliðum eða 20° til 80° í nærfingurliðum og (2) jákvætt “borðplötupróf”, skilgreint sem að geta ekki lagt kreppt(n) fingur og lófa samtímis flata á borðplötu. 0,58 mg af Xiapex eða lyfleysu var sprautað allt að 3 sinnum í streng sem hafði áhrif á valinn lið. Fingraréttuaðgerð var framkvæmd u.þ.b. 24 klukkustundum eftir inndælingu ef þörf krafði, til að hjálpa til við að rjúfa strenginn. Um það bil 4 vikur liðu á milli inndælinga.

Aðalmarkmið hvorrar rannsóknar var að meta það hlutfall sjúklinga þar sem kreppa í völdum lið (hnúalið eða nærfingurlið) minnkaði í 5° eða minna frá eðlilegu ástandi u.þ.b. 4 vikum eftir síðustu sprautu í liðinn. Meðal annarra markmiða voru $\geq 50\%$ minnkun kreppu, mælt í gráðum, frá upphafi rannsóknar, hlutfallsleg breyting kreppu, mælt í gráðum, frá upphafi rannsóknar, breyting á hreyfisviði frá upphafi rannsóknar, eigið heildarmat sjúklinga á ánægju með meðferðina og heildarmat læknisins á alvarleika.

Sýnt var fram á klínískt mikilvægan ávinning af Xiapex, borið saman við lyfleysu, varðandi hlutfall sjúklinga sem náðu aðalmarkmiði rannsóknarinnar að minnka kreppu í öllum meðhöndluðum liðum í 5° eða minna, u.þ.b. 4 vikum eftir síðustu inndælingu (hnúaliðir ásamt nærfingurliðum, hnúaliðir eingöngu, nærfingurliðir eingöngu). Hjá sjúklingum þar sem náðist að minnka kreppu í völdum liðum í 5° eða minna var meðalfjöldi inndælinga sem þurfti til að ná þessu 1,5 í rannsóknunum tveimur. Einnig var sýnt fram á að Xiapex veitti marktækan klínískan ávinning borið saman við lyfleysu varðandi minnkun kreppu, mælt í gráðum, aukningu frá upphafi rannsóknar á hreyfisviði allra meðhöndlaðra liða (hnúaliðir ásamt nærfingurliðum, hnúaliðir eingöngu, nærfingurliðir eingöngu) og bættu heildarmati sjúklinga á ánægju með meðferðina.

Samsetning þátttakendahópa og einkenni við upphaf rannsóknar eru sýnd í töflu 3 og niðurstöður varðandi helstu mælibreytur varðandi virkni í tvíblindu rannsóknunum tveimur með samanburði við lyfleysu, CORD I (AUX-CC-857) og CORD II (AUX-CC-859), eru sýndar í töflum 4-5.

Tafla 3.
Samsetning þátttakendahóps og einkenni við upphaf rannsóknar
Tvíblindar 3. stigs rannsóknir með samanburði við lyfleysu (CORD I, CORD II)

BREYTA	Xiapex (N=249)	Lyfleysa (N=125)
Aldur (ár)		
Meðaltal	62,7	64,2
Aldurshópur (ár), 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)
Kyn, n (%)		
Karkyns	210 (84,3)	91 (72,8)
Kvenkyns	39 (15,7)	34 (27,2)
Fjölskyldusaga um lófakreppu, n (%)		
Yes	107 (43,0)	62 (49,6)
No	142 (57,0)	63 (50,4)
Mat læknis á alvarleika við upphaf rannsóknar		
Væg	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Miðlungi alvarleg	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
Alvarleg	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Liggur ekki fyrir ¹	2 (0,8 %)	-

Athugið: Tölurnar eru að meðtöldum öllum sjúklingum sem fengu a.m.k. 1 sprautu af tvíblindu rannsóknarlyfi (Xiapex 0,58 mg eða lyfleysu).

¹ Ekki notað til að reikna út hlutfall fyrir mat læknis á alvarleika við upphaf rannsóknar – N=247 notað sem raunverulegur deilistuðull.

Tafla 4.
Hlutfall sjúklinga þar sem kreppa minnkaði í 5° eða minna
(eftir síðustu sprautu)

MEÐHÖNDLAÐIR LIÐUR	CORD I		CORD II	
	Xiapex N=203 ^c	Lyfleysa N=103 ^c	Xiapex N=45	Lyfleysa N=21
Allir liðir p-gildi	64,0 % <0,001	6,8 % -	44,4 % <0,001	4,8 % -
Hnúaliðir ^a p- gildi	N=133 76,7 % <0,001	N=69 7,2 % -	N=20 65,0 % 0,003	N=11 9,1 % -
Nærfingurliðir ^b p- gildi	N=70 40,0 % <0,001	N=34 5,9 % -	N=25 28,0 % 0,069	N=10 0,0 % -

^a Hnúaliðir; ^b Nærfingurliðir; ^c 2 liðir voru útilokaðir við greiningu á virkni (1 liður úr hópnum sem fékk lyfleysu var ekki metinn og 1 liður úr hópnum sem fékk Xiapex var með kreppu sem nam 0 gráðum við upphaf rannsóknar (fyrir meðhöndlun)).

Tafla 5.
Meðalaukning á hreyfisviði (range of motion) frá upphafi rannsóknar
(síðasta sprauta)

MEÐHÖNDLAÐIR LIÐIR	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Lyfleysa	Xiapex	Lyfleysa
Allir liðir	N=203^c	N=103^c	N=45	N=21
Meðalgildi við upphaf (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Meðalgildi við lok (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Meðalaukning (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
Hnúaliðir^a	N=133	N=69	N=20	N=11
Meðalgildi við upphaf (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Meðalgildi við lok (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Meðalaukning (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
Nærfingurliðir^b	N=70	N=34	N=25	N=10
Meðalgildi við upphaf (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Meðalgildi við lok (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Meðalaukning (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a Hnúaliðir; ^b Nærfingurliðir; ^c 2 liðir voru útilokaðir við greiningu á virkni (1 liður úr hópnum sem fékk lyfleysu var ekki metinn og 1 liður úr hópnum sem fékk Xiapex var með kreppu sem nam 0 gráðum við upphaf rannsóknar (fyrir meðhöndlun)).

Öll p-gildi < 0.001 fyrir allan samanburð milli Xiapex og lyfleysu, nema fyrir nærfingurliði í CORD II rannsókninni, sem ekki kom til álita við tölfraðilegar prófanir vegna stigskiptrar greiningaraðferðar (hierarchical testing procedure).

Niðurstöður sýndu mikinn eða mjög mikinn ávinning í mati læknis á alvarleika kreppu hjá 86% þeirra sem fengu Xiapex í CORD I rannsókninni og 80% þeirra sem fengu Xiapex í CORD II rannsókninni, borið saman við 3% þeirra sem fengu lyfleysu í CORD I rannsókninni og 5% þeirra sem fengu lyfleysu í CORD II rannsókninni ($p < 0,001$). Samkvæmt svörum sjúklinga við spurningalista um heildarmat á ánægju með meðferðina (Patient Global Assessment of Treatment Satisfaction) sögðust meira en 85% þeirra þátttakenda sem fengu Xiapex í CORD I og CORD II rannsóknunum vera annað hvort frekar ánægðir eða mjög ánægðir með meðferðina, borið saman við u.þ.b. 30% þeirra sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$). Fylgni var milli ánægju sjúklinga og bættis hreyfisviðs ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Meðferð með tveimur samtímis inndælingum

Lyfjagjöf með tveimur samtímis inndælingum með Xiapex við lófakreppu í sömu hönd var metin í klínísku rannsókninni A-UX-CC-867, sem var opin fjölsetra rannsókn með sögulegum samanburði hjá 715 fullorðnum einstaklingum (1450 inndælingar með Xiapex) með lófakreppu. Fingraréttuaðgerðirnar voru framkvæmdar u.þ.b. 24 til 72 klst. eftir inndælingu.

Meginendapunktur var föst kreppusveigja í þeim undirhópi liðpara sem meðhöndluð voru. Vart varð við verulega meðalframför (74,4%) frá grunnildi að degi 31 á heildina litið hvað varðar fasta kreppusveigju eftir lyfjagjöf með tveimur samtímis inndælingum með Xiapex 0,58 mg (ein inndæling í hvorn lið) í sömu hönd, sjá töflu 6.

Framför kom fram burtséð frá gerð liðar eða fingri (á bilinu: 60,5% til 83,9%). Einnig varð vart við framför hvað varðar fasta kreppusveigju í heild burtséð frá tímasetningu fingraréttingar, 24, 48 eða 72 klst. eftir inndælingu og var meðalframför á degi 31 sem nam 75,2% 74,8% og 72,4%, í þessari röð. Einnig varð vart við framför frá grunnildi hvað varðar hreyfisvið á degi 31 hjá öllum undirhópum liðpara sem meðhöndluð voru, sjá töflu 6.

Tafla 6.
Heildar föst kreppusveigja og hreyfisvið eftir lyfjagjöf með tveimur samtímis inndælingum með Xiapex 0,58 mg í sömu hönd, aðlagð meðferðarþýði, rannsókn AUX-CC-867 (fyrsta meðferðarlota)

	Sami fingur, 1 hnúaliður, 1 nærfingur- liður (n=350)	Ekki sami fingur, báðir hnúaliðir (n=244)	Ekki sami fingur, báðir nærfingur- liðir (n=72)	Ekki sami fingur, 1 hnúaliður, 1 nærfingur- liður (n=58)	Alls (n=724)
Heildar föst kreppusveigja (°)					
Grunngildi, meðaltal (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Dagur 31, meðaltal (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Breyting, meðaltal (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
% Breyting, meðaltal (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
Heildar hreyfisvið (°)					
Grunngildi, meðaltal (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Dagur 31, meðaltal (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Breyting, meðaltal (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

Klínískur árangur (kreppa minnkaði í $\leq 5^\circ$ innan 30 daga) eftir tvær samtímis inndælingar með Xiapex (ein í hvorn lið) í sömu hönd náðist í flestum hnúaliðum (54,6%) samanborið við 28,6% nærfingurliða eftir staka inndælingu í krepptan lið. Tímasetning fingraréttingar hafði engin áhrif á tíðni klínísku árangurs hvað varðar hnúaliði eða nærfingurliði. Vart varð við klínískt marktæka framför á virkni handa samkvæmt URAM (Unité Rhumatologique des Affections de la Main) skori á degi 31 (-11,3) og degi 61 (-12,3).

Langtíma verkun og öryggi

Langtíma eftirfylgnirannsókn án meðferðar á 2. til 5. ári (AUX-CC-860) var framkvæmd til þess að meta endurkomu kreppu og langtíma öryggi hjá einstaklingum sem fengu allt að 8 stakar inndælingar af Xiapex 0,58 mg í fyrri 3. stigs rannsókn sem var opin eða tvíblind með opinni framlengingu. Ekki varð vart við nein önnur öryggisatriði hjá einstaklingum sem fylgt var eftir í 5 ár eftir fyrstu inndælingu Xiapex í fyrri klínískri rannsókn. Flestar aukaverkanir sem tilkynnt var um meðan á langtíma eftirfylgninni stóð voru ekki alvarlegar, vægar eða í meðallagi miklar og tengdust ekki staðbundinni lyfjagjöf Xiapex. Þessar upplýsingar styðja langtíma öryggisupplýsingar varðandi Xiapex og staðfesta að ekki varð vart við neina nýja áhættu hvað varðar öryggi meðan á 5 ára eftirfylgninni stóð.

Endurkoma var metin í liðum sem meðhöndlaðir voru með góðum árangri (þ.e. kreppa hafði minnkað í 5° eða minna hjá einstaklingum við mat á degi 30 eftir síðustu inndælingu Xiapex í fyrri rannsókn) og var skilgreind sem aukning á kreppu um a.m.k. 20° með þreifanlegum streng eða að framkvæma þurfti lækisfræðilegt inngrip eða skurðaðgerð á liðnum fyrst og fremst til þess að leiðrétta nýja eða versnandi lófakreppu í viðkomandi lið. Upplýsingar varðandi langtíma tíðni endurkomu í kjölfar árangursríkrar meðferðar með XIAPEX er að finna í töflu 7.

Tafla 7.
Langtíma tíðni endurkomu varðandi liði í kjölfar árangursríkrar meðferðar með XIAPEX

Bil á milli eftirfylgni (dagar)	Fjöldi (%) liða við hvert bil ^a	Fjöldi (%) liða með endurkomu við hvert bil ^b	Heildar tilgreind endurkoma eftir tegund liðar (%)		Heildartíðni tilgreindrar endurkomu (%) ^c	Breyting á tíðni tilgreindrar endurkomu samanborið við fyrra ár (%)
			Hnúaliðir	Nærfingurliðir		
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 Liður er talin vera við bil ef matið á sér stað meðan á bili stendur. Matstímabilið hófst daginn sem árangri var náð (skoðun eftir síðustu inndælingu þar sem mælingin 0° til 5° var fyrst skráð). Matstímabilið endaði við síðustu mælingu sem liggur fyrir eða daginn sem lækisfræðilegt inngrip átti sér stað á liðum án endurkomu og daginn sem endurkoma kom fram ef endurkoma átti sér stað í liðum.

^b Liður með endurkomu var liður sem rannsakandi mat með versnandi lófakreppu af völdum þreifanlegs strengs. Dagur endurkomu á við um þá skoðun þegar tilkynnt var um endurkomu eða þann dag sem lækisfræðilegt inngrip átti sér stað ef liðurinn var meðhöndlaður vegna versnandi lófakreppu. Ef tilkynnt var um endurkomu í liðum í fyrri rannsókn var dagur endurkomu fyrsta skoðun með fasta kreppu sem mældist 20° eða meira eftir að tilkynnt var um endurkomu.

^c Tilgreind tíðni endurkomu var heildarfjöldi endurkomutilvika sem áttu sér stað fyrir síðasta dag bils deilt með heildarfjölda liða ($\times 100$).

Endurmeðferð við endurkomu kreppu

Rannsókn AUX-CC-862 var framkvæmd hjá sjúklingum með lófakreppu, sem urðu fyrir endurkomu kreppu í lið, sem vel tókst að meðhöndla með Xiapex í fyrri klínískri rannsókn. Engin ný öryggisatriði komu fram meðal sjúklinga sem fengu endurmeðferð með Xiapex. Flestar aukaverkanir voru ekki alvarlegs eðlis, vægar eða í meðallagi alvarlegar og tengdar staðbundinni lyfjagjöf Xiapex eða fingraréttuaðgerð til þess að gera það kleift að rjúfa streng. Klínísk verkun í rannsókn AUX-CC-862 var svipuð og tilkynnt var um í rannsóknunum CORD I og CORD II. Í rannsókn AUX-CC-862 náðist klínískur árangur hjá 64,5% tilfella endurkomu í hnúaliðum og 45,0% tilfella endurkomu í nærfingurlið eftir endurmeðferð með allt að þremur inndælingum af Xiapex.

Í AUX-CC-862 rannsókninni á endurmeðferð 150 and-AUX-I jákvæð mótefnasýni og 149 and-AUX-II jákvæð mótefnasýni voru metin með tilliti til hugsanlegra víxlviðbragða við matrixmetallópróteinasa-1, -2, -3, -8 og -13 úr mönnum. Niðurstöður sýndu engin víxlviðbrögð við neinn af matrixmetallópróteinösunum fimm sem prófaðir voru.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Xiapex hjá öllum undirhópum barna við lófakreppu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Peyronie-sjúkdómur

Verkun Xiapex var metin í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu, rannsókn 1 (AUX-CC-803) og rannsókn 2 (AUX-CC-804), hjá fullorðnum karlmönnum með Peyronie-sjúkdóm. Þýði tvíblindu rannsóknarinnar samanstóð af 832 karlkyns sjúklingum þar sem

551 sjúklingur fékk Xiapex og 281 fékk lyfleysu. Meðalaldur var 58 ár (á bilinu 23 til 84 ára). Við upphaf þátttöku þurftu sjúklingar að hafa verið með reðurbugðu sem nam að minnsta kosti 30 gráðum á stöðugu stigi Peyronie-sjúkdóms. Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókn ef þeir voru með framlæga reðurbugðu, staka stundaglaslaga aflögun á getnaðarlim eða með kalkað hersli sem gæti truflað inndælingartæknina. Við grunnildi var verkur í getnaðarlim ýmist ekki til staðar eða vægur hjá flestum (98%) sjúklingum.

Í þessum rannsóknum fengu sjúklingar allt að 4 meðferðarlotur með Xiapex eða lyfleysu (vikur 0, 6, 12, 18) og síðan var haft eftirlit með þeim á eftirfylgnitímabili án meðferðar (vikur 24-52). Í hverri meðferðarlotu voru gefnar tvær inndælingar með Xiapex 0,58 mg eða tvær inndælingar með lyfleysu með 1 til 3 daga millibili. Reðurmótunaraðgerð var framkvæmd á sjúklingum á rannsóknarsetrinu 1 til 3 dögum eftir seinni inndælingu lotunnar. Meðferðarlotan var endurtekin með u.þ.b. sex vikna millibili og allt að þrisvar sinnum í viðbót, sem nam að hámarki alls 8 inndælingarferlum og 4 mótunaraðgerðum. Auk þess var sjúklingum leiðbeint um að framkvæma reðurmótun heima við í sex vikur eftir hverja meðferðarlotu.

Í rannsókn 1 og 2 voru samsettir meginendapunktur:

- Prósentubreyting frá grunnildi að viku 52 hvað varðar reðurbugðu **og**
- Breyting frá grunnildi að viku 52 hvað varðar óþægindasvið spurningalista varðandi Peyronie-sjúkdóm (PDQ, *Peyronie's Disease Questionnaire*)

Óþægindasviðsskor er samsett úr eftirfarandi atriðum sem sjúklingar hafa tilkynnt um: áhyggjur af verk við stinningu, útlit stinningar og áhrif Peyronie-sjúkdóms á samfarir og tíðni samfara.

Meðferð með Xiapex bætti verulega reðurbugðu hjá sjúklingum með Peyronie-sjúkdóm miðað við lyfleysu (tafla 9). Framför hvað varðar reðurbugðu var svipaður tölulega séð hjá sjúklingum með aflögun við grunnviðmið sem nam 30 til 60 gráðum og hjá þeim sem höfðu reðurbugu sem nam 61 til 90 gráðum.

Xiapex dró verulega úr óþægindum sem sjúklingar tilkynntu um í tengslum við Peyronie-sjúkdóm samanborið við lyfleysu (tafla 10). Lækkun óþægindasviðsskors var tölulega svipuð hjá sjúklingahópum sem var lagskipt eftir vægi reðurbugðu við grunnviðmið (30 til 60 gráður og 61 til 90 gráður).

Tafla 8 lýsir einkennum sjúkdóms hjá rannsóknarþýði við grunnviðmið og töflur 9-10 veita niðurstöður samsettra meginendapunkta sem mældir voru í tvíblindu rannsóknunum tveimur með samanburði við lyfleysu, AUX-CC-803 og AUX-CC-804.

Tafla 8. Einkenni sjúkdóms við grunnviðmið hjá sjúklingum^a með Peyronie-sjúkdóm (PD)

	Rannsókn 1		Rannsókn 2	
	XIAPEX N=277	Lyfleysa N=140	XIAPEX N=274	Lyfleysa N=141
Miðgildi aldurs (ár) (Lágmark-hámark)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Miðgildi lengdar Peyronie-sjúkdóms (ár) (Lágmark-hámark)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Miðgildi reðurbugðu (gráður) (Lágmark-hámark)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Spurningalisti varðandi Peyronie-sjúkdóm (PDQ) ^b , -Miðgildi óþægindasviðsskors Peyronie-sjúkdóms sem tilkynnt er af sjúklingum (bil: 0-16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Saga um rístruflun N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Einstaklingarnir voru hluti af meðferðarþýði (ITT) og fengu minnst einn skammt af rannsóknarlyfinu í rannsókn 1 eða 2

^b Hvert PDQ mat krafðist þess að einstaklingar hefðu haft samfarir í leggöng á síðustu 3 mánuðum áður en rannsókn lauk

^c Hærri skor tákna verri einkenni

Tafla 9. Miðgildi prósentubreytingar hvað varðar reðurbugðu frá grunnildi að viku 52 – Rannsókn 1 og 2

	Rannsókn 1		Rannsókn 2	
	XIAPEX N=199	Lyfleysa N=104	XIAPEX N=202	Lyfleysa N=107
Miðgildi við grunnildi (gráður)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Miðgildi prósentubreytingar ^a	-35,0%	-17,8%	-33,2%	-21,8%
Meðferðarmunur (95% CI)	-17,2% ^b (-26,7%; -7,6%)		-11,4% ^b (-19,5%; -3,3%)	

^a Miðgildi prósentubreytingar, meðferðarmunur, 95% CI og p-gildi voru byggð á ANOVA líkani með meðferðarþáttum, lagskiptingu eftir reðurbugu við grunnildi og samspil þeirra og fyrsta og síðasta mæling voru bornar saman óháð því hvenær síðasta mælingin átti sér stað (*last observation carried forward* - LOCF) hjá aðlöguðu meðferðarþýði (mITT). Aðlagð meðferðarþýði var skilgreint sem allir slembiraðaðir einstaklingar sem voru bæði með mælingu á reðurbugu og PDQ mat við grunnildi og á einum eða fleiri síðari tímapunktum.

^b p-gildi <0,01

Tafla 10. Miðgildi breytingar hvað varðar óþægindasviðsskor spurningalista varðandi Peyronie-sjúkdóm frá grunnildi að viku 52 - Rannsókn 1 og 2

	Rannsókn 1		Rannsókn 2	
	XIAPEX N=199	Lyfleysa N=104	XIAPEX N=202	Lyfleysa N=107
Miðgildi við grunnildi	7,5	7,4	7,4	8,2
Miðgildi breytingar ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Meðferðarmunur (95% CI)	-1,2 ^b (-2,4; -0,03)		-1,1 ^b (-2,1; -0,002)	

^a Miðgildi breytingar, meðferðarmunur, 95% CI, og p-gildi voru byggð á ANOVA líkani með meðferðarþáttum, lagskiptingu eftir reðurbugu við grunnildi og samspil þeirra og fyrsta og síðasta mæling voru bornar saman óháð því hvenær síðasta mælingin átti sér stað (*last observation carried forward* - LOCF) hjá aðlöguðu meðferðarþýði (mITT). Aðlagð meðferðarþýði var skilgreint sem allir slembiraðaðir einstaklingar sem voru bæði með mælingu á reðurbugu og PDQ mat við grunnildi og á einum eða fleiri síðari tímapunktum.

^b p-gildi <0,05.

Xiapex var ekki sett í samhengi við styttingu á lengd getnaðarlíms í klínískum rannsóknum á meðferð Peyronie-sjúkdóms.

Í opinni 3. stigs rannsókn, AUX-CC-806, voru öryggi og verkun Xiapex metin. Inntöku- og útilokunarskilyrði rannsóknarinnar, auk meðferðaráætlunar og samsettra aðalendapunkta verkunar, voru eins og í lykilrannsóknunum AUX-CC-803 og AUX-CC-804. Hins vegar var sjúklingum fylgt eftir í allt að 36 vikur. Alls tóku 189 sjúklingar þátt og fengu meðferð með Xiapex. Allir sjúklingarnir höfðu tekið þátt í og lokið þátttöku í rannsóknum AUX-CC-803 eða AUX-CC-804, þar sem þeir fengu lyfleysu.

Miðgildi aldurs sjúklinga sem tóku þátt var 60 ár, á bilinu 33 til 77 ár. Miðgildi sjúkdómstíma var 4,9 ár (á bilinu 2,0 til 27,9 ár). Tilkynt var um rístruflanir hjá 52,9% sjúklinga og 27,5% tilkyntu um fyrri áverka á getnaðarlim.

Í töflum 11-12 er að finna niðurstöður samsettra aðalendapunkta verkunar sem mældir voru í opnu 3. stigs rannsókninni AUX-CC-806.

Tafla 11. Meðal prósentubreyting hvað varðar reðurbugðu frá grunnildi í viku 36 (LOCF) (aðlagð meðferðarþýði*) – rannsókn AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Grunngildi Meðaltal (SD) Lágmark, hámark	46,9 (12,00) 30; 85
Gildi í viku 36 (LOCF) Meðaltal (SD) Lágmark, hámark	29,9 (15,56) 0; 80
% breyting frá grunnildi Meðaltal (SD) Lágmark, hámark 95% CI meðaltals**	-36,3 (30,72) -100; 100 -41,6; -30,9

*Aðlagð meðferðarþýði var skilgreint sem allir slembiraðaðir einstaklingar sem voru bæði með mælingu á reðurbugðu og PDQ mat við grunnildi og á einum eða fleiri síðari tímapunktum.

**Byggt á 95% CI gildi meðaltals sem felur ekki í sér núll var prósentubreytingin frá grunnildi talin hafa tölfræðilega þýðingu.

Tafla 12. Meðal breyting hvað varðar óþægindaskor Peyronie-sjúkdóms frá grunnildi í viku 36 (LOCF) (aðlagð meðferðarþýði*) – rannsókn AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Grunngildi Meðaltal (SD) Lágmark, hámark	6,3 (3,60) 1; 15
Gildi í viku 36 (LOCF) Meðaltal (SD) Lágmark, hámark	3,9 (3,65) 0; 16
Breyting frá grunnildi Meðaltal (SD) Lágmark, hámark 95% CI meðaltals**	-2,4 (3,34) -12; 7 -3,0; -1,8

*Aðlagð meðferðarþýði var skilgreint sem allir slembiraðaðir einstaklingar sem voru bæði með mælingu á reðurbugðu og PDQ mat við grunnildi og á einum eða fleiri síðari tímapunktum.

**Byggt á 95% CI gildi meðaltals sem felur ekki í sér núll var meðaltalsbreytingin frá grunnildi talin hafa tölfræðilega þýðingu.

Til þess að framkvæma leitandi greiningu fylltu kvenkyns makar út tvo spurningalista, bæði við skimun og í viku 36: PDQ spurningalista fyrir kvenkyns maka (útbúinn með hliðsjón af þeim hluta PDQ spurningalistans fyrir karlmenn sem varðar óþægindi vegna Peyronies sjúkdóms og andleg einkenni, með skor á bilinu 0-12) og FSFI spurningalista (*Female Sexual Function Index*, með skalanum 2-36 þar sem hærra skor táknaði betri kynferðislega getu). Alls tóku 30 kvenkyns makar þátt í rannsókninni. Við grunnildi var meðal (SD) PDQ skor kvenna 4,7 (3,61) og 2,7 (3,06) í viku 36, þ.e. breyting frá grunnildi sem nam -2,0. Meðal (SD) FSFI skor var 20,56 (10,08) við grunnildi og 26,72 (7,73) í viku 36, þ.e. breyting frá grunnildi sem nam 7,54.

Langtíma verkun og öryggi

Fjórða stigs, langtíma eftirfylgnirannsókn án meðferðar (AUX-CC-810) var framkvæmd til þess að meta verkun og öryggi allt að 5 árum eftir fyrstu inndælingu Xiapex í 12 mánaða, tvíblindu 3. stigs lykilrannsóknunum með samanburði við lyfleysu eða í 9 mánaða, opnu 3. stigs rannsóknunum. Á 5 ára eftirfylgnitímabilinu (tafla 13) sýndu einstaklingar framför hvað varðar reðurbugðu og óþægindi á PDQ spurningalistanum samanborið við síðasta melda gildi frá fyrri 3. stigs rannsóknunum. Engar

breytingar komu fram á stigi rístruflana samkvæmt alþjóðlegum stöðluðum kvarða (International Index of Erectile Function, IIEF-5). Engin ný öryggisatriði greindust á 5 ára eftirfylgnitímabilinu.

Tafla 13: Langtíma virknibreytur – rannsókn AUX-CC-810

	Grunngildi ^a	Viðmið ^b	Ár 2	Ár 3	Ár 4	Ár 5
Bugða* (stig)	N=247	N=247	N=51	N=43	N=225	N=180
Meðaltal±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
Miðgildi	50,0	30,0	26,0	27,0	30,0	29,5
Lágmark, hámark	30, 90	0, 81	0, 55	0, 60	0, 85	0, 70
PDQ óþægindi**	N=183	N=183	N=34	N=29	N=154	N=123
Meðaltal±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
Miðgildi	6,0	2,0	2,5	1,0	1,0	1,0
Lágmark, hámark	0, 15	0, 14	0, 14	0, 9	0, 12	0, 13
IIEF rístruflanir**	N=181	N=183	N=37	N=31	N=167	N=134
Meðaltal±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
Miðgildi	26,0	27,0	26,0	26,0	27,0	27,0
Lágmark, hámark	2, 30	3, 30	3, 30	1, 30	3, 30	1, 30

^a Grunngildi var skilgreint sem síðasta mæling fyrir fyrstu inndælingu Xiapex í fyrri 3. stigs rannsókninni (þ.e. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 eða AUX-CC-806)

^b Viðmið var skilgreint sem síðasta mæld gildi eftir upphafsgildi sem ekki vantaði úr fyrri 3. stigs rannsókninni (þ.e. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 eða AUX-CC-806)

* Athugið: 29 einstaklingar voru útilokaðir frá þessari greiningu. Níu einstaklingar fengu Xiapex eftir markaðssetningu, 2 einstaklingar voru með reðurígræði meðan á rannsókninni án meðferðar stóð (AUX-CC-810) og 18 sjúklingar höfðu áður farið í skurðaðgerð til meðferðar á Peyronie-sjúkdómi.

**Athugið: 22 einstaklingar voru útilokaðir frá þessari greiningu. Níu einstaklingar fengu Xiapex eftir markaðssetningu, 1 einstaklingur var með reðurígræði meðan á rannsókninni án meðferðar stóð (AUX-CC-810) og 12 sjúklingar höfðu áður farið í skurðaðgerð til meðferðar á Peyronie-sjúkdómi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Xiapex hjá öllum undirhópum barna við Peyronie-sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Xiapex fannst ekki í greinanlegu magni í blóðvökva á tímabilinu frá 5 mínútum til 30 dögum eftir inndælingu, annað hvort þegar 16 sjúklingum með lófakreppu var gefinn stakur 0,58 mg skammtur af Xiapex eða þegar 12 sjúklingum með lófakreppu voru gefnar tvær samtímis inndælingar með 0,58 mg af Xiapex í sömu hönd.

Eftir hvora lyfjagjöf í vefjaskemmd sem gefnar eru með 24 klst. millibili með Xiapex 0,58 mg í hersli á getnaðarlim hjá 19 sjúklingum með Peyronie-sjúkdóm reyndust gildi AUX-I og AUX-II í blóðvökva hjá sjúklingum með greinanleg gildi (82% og 40% hvað varðar AUX-I og AUX-II, í þessari röð) vera í lágmarki og entust stutt. Hámarksstyrkur AUX-I og AUX-II í blóðvökva var <29 ng/ml og <71 ng/ml, í þessari röð. Öll blóðvökgildi voru undir greinanlegum mörkum innan 30 mínútna eftir skömmtun. Engin vísbending var fyrir hendi um uppsöfnun í kjölfar tveggja inndælinga í röð með Xiapex sem gefnar voru með 24 klst. millibili. Enginn sjúklingur sýndi greinanlegt magn í blóðvökva 15 mínútum eftir mótun skellu á degi 3 (þ.e. 24 klst. eftir inndælingu 2 á degi 2).

Dreifing

Engar vísbendingar um altæk eitrunaráhrif hafa hingað til sést í klínískum rannsóknum á staðbundinni inndælingu Xiapex í lófakreppustrengi eða í Peyronie-hersli.

Umbrot

Þar sem Xiapex er ekki umbrotið af cytókróm P450 eða öðrum ensímferlum sem taka þátt í niðurbroti lyfja og þar sem ekki er búist við virkum niðurbrotsefnum hafa engar rannsóknir verið gerðar á umbrotum.

Brotthvarf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á brotthvarfi. Altæk útsetning fyrir Xiapex eftir staka inndælingu er ekki í greinanlegu magni hjá sjúklingum með lófakreppu og altæk útsetning fyrir Xiapex er í lágmarki og stendur stutt hjá sjúklingum með Peyronie-sjúkdóm.

Sérstakir sjúklingahópar

Engrar skammtaaðlögunar er þörf hjá sérstökum sjúklingahópum, t.d. öldruðum, sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi eða sjúklingum af tilteknu kyni eða kynþætti.

Börn

Engin gögn liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum og unglingum á aldrinum 0-13 ára þar sem Xiapex hefur ekki verið rannsakað hjá þessum hópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Rannsókn sem fól í sér hluta með stökum skömmtum eða 61 dags hluta með endurteknum skömmtum (3 sinnum í viku á 3 vikna fresti í 3 lotur), þar sem rannsóknin var lyfjagjöf kollagenasa úr *clostridium histolyticum* í getnaðarlim hjá hundum við útsetningu sem var minni en eða jöfn hámarks ráðlögðum skammti fyrir menn byggt á mg/m², sýndi engar vísbendingar um almennar eiturverkanir.

Eiturverkanir á æxlun

Engin áhrif sáust á tíðahring, flutning eggja eftir eggjaleiðurum, þroska fósturvísis fyrir og eftir hreiðrun í legslímhúð og/eða kynhvöt eða þroskun sæðisfrumna í eistalyppum þegar karlkyns og kvenkyns rottum var gefið Xiapex í æð annan hvern dag í skömmtum allt að 0,13 mg/skammt (u.þ.b. 11 sinnum skammtur handa mönnum, mælt í mg/m²), bæði áður en dýrin voru höfð samvistum og meðan á mökun og hreiðrun fósturvísis stóð.

Engar aukaverkanir sáust á þroska fósturvísis hjá rottum á fyrstu stigum (sem bendir ekki til þess að um vanskapandi áhrif sé að ræða). Engin altæk eitunaráhrif sáust í rannsóknunum, óháð skammtastærð.

Stökkbreytandi áhrif

Kollagenasi úr *clostridium histolyticum* olli ekki stökkbreytingum hjá *Salmonella typhimurium* (AMES próf) og hafði ekki sundrandi áhrif á erfðaeftni, hvorki í örkjarnaprófi hjá músunum *in vivo* né mælingum á litningabrenslun í eitilfrumum manna *in vitro*.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar hefðbundnar tveggja ára rannsóknir á Xiapex í nagdýrum. Hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum er því óþekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn

Súkrósi

Trómetamól

Saltsýra 2,4% w/w (til stillingar sýrustigs)

Leysir

Kalsíumklóríð tvíhýdrat

Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Eftir að lyfið hefur verið leyst upp er mælt með því að það sé notað tafarlaust. Hægt er að geyma uppleyst Xiapex við herbergishita (20°C-25°C) í allt að eina klukkustund eða í kæli við 2°C-8°C í allt að 4 klukkustundir fyrir notkun. Ef lausnin er kæld þarf að leyfa henni að ná stofuhita (20°C-25°C) á ný í u.þ.b. 15 mínútur áður en hún er notuð.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Xiapex stungulyfsstofn er í glæru hettuglasi (3 ml, gler af tegund I) með gúmmítappa, innsigli úr áli og loki (pólýprópýlen) sem hægt er að fjarlægja.

Leysir: 3 ml af lausn í glæru hettuglasi (5 ml, gler af tegund I) með gúmmítappa, innsigli úr áli og loki (pólýprópýlen) sem hægt er að fjarlægja.

Í hverri pakkningu er 1 hettuglas með stungulyfsstofni og 1 hettuglas með leysi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Undirbúningur – lyfið leyst upp

Hettuglasið með Xiapex og hettuglasið með leysinum til að leysa upp stungulyfið eiga að geymast í kæli. Fyrir notkun á að taka hettuglasið með Xiapex og hettuglasið með leysinum úr kælinum og láta þau standa við stofuhita í a.m.k. 15 mínútur en ekki lengur en 60 mínútur. Hvert hettuglas af Xiapex og sæfðum leysi til blöndunar skal aðeins nota fyrir staka inndælingu. Ef meðhöndla á tvo kreppta strengi á sömu hendi í meðferðarheimsókn skal nota aðskilin hettuglös og sprautur fyrir hverja blöndun og inndælingu.

Fylgja á eftirfarandi leiðbeiningum þegar lyfið er leyst upp, að viðhafðri smitgát:

1. Lófakreppa: Staðfesta skal hvaða lið á að meðhöndla (hnúalið eða nærfingurlið) þar sem rúmmál leysis sem notað er til að leysa lyfið ræðst af liðnum (minna rúmmáli er sprautað í nærfingurliði).
Peyronie sjúkdómur: Auðkenna skal meðferðarsvæðið og merkja það með tússpenna fyrir skurðaðgerðir á stinnan getnaðarlim.

2. Fjarlægja skal plastlokin af báðum hettuglösum. Strjúka skal af gúmmítöppunum og þeim hlutum hettuglassins með Xiapex og hettuglassins með leysinum sem næstir þeim eru með spritti til dauðhreinsunar (ekki má nota önnur sýklaeyðandi efni).
3. Aðeins má nota leysinn sem fylgir með til að leysa lyfið upp; hann inniheldur kalsíum sem er nauðsynlegt fyrir virkni Xiapex. Notið dauðhreinsaða sprautu með 0,01 ml kvörðun til að draga upp viðeigandi rúmmál leysisins sem fylgir með sem hér segir:

Tafla 14. Nauðsynlegt rúmmál til lyfjagjafar

Meðferðarsvæði	Nauðsynlegt magn leysis til blöndunar	Inndælingarrúmmál fyrir lyfjagjöf Xiapex 0,58 mg skammts†
Hnúaliðir með lófakreppu	0,39 ml	0,25 ml
Nærfingurliðir með lófakreppu	0,31 ml	0,20 ml
Peyronie-skella	0,39 ml	0,25 ml

†Athugið að inndælingarrúmmál fyrir lyfjagjöf 0,58 mg skammts er minna en heildarrúmmál leysis sem notað er við blöndun.

4. Sprauta skal leysinum hægt á innra borð hettuglasins með frostþurrkuðu Xiapex duftinu. Ekki skal hvolfja hettuglasinu eða hrista lausnina. Sverfla skal lausninni hægt í hringi til að tryggja að allt frostþurrkaða duftið sé uppleyst. Síðan skal ijarlægja sprautuna og nálina sem notaðar voru til að leysa upp lyfið og farga þeim.
5. Skoða skal lausnina áður en lyfið er gefið með tilliti til þess hvort í henni séu agnir og hvort litur hennar sé réttur. Tilbúin Xiapex-lausn verður að vera tær. Ef agnir eru í lausninni, ef hún er skýjuð eða ef litur hennar er ekki réttur skal ekki að sprauta sjúklinginn með henni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/öðrá úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/671/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. febrúar 2011.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. janúar 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Sviss

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal sjá til þess að allir læknar, sem gert er ráð fyrir að muni ávísa/gefa Xiapex hafi fengið viðeigandi þjálfun í réttri gjöf lyfsins og reynslu í greiningu og meðhöndlun lófakreppu og Peyronie-sjúkdóms.

Fyrir markaðssetningu lyfsins skal markaðsleyfishafi, í samvinnu við lyfjafyrirvöld viðkomandi lands, koma á fót fræðslu fyrir lækna sem miðar að því að tryggja að lyfinu sé sprautað á réttan stað, til að draga eins og kostur er úr aukaverkunum tengdum inndælingu og fræða um væntanlega og hugsanlega áhættu sem tengist meðferðinni.

Í fræðsluefni fyrir lækna eiga eftirfarandi grundvallaratriði að koma fram:

- Aðferð við inndælingu og tími milli skammta.
- Rétt rúmmál til að leysa lyfið upp og til inndælingar, bæði fyrir hnúaliði og nærfingurliði við lófakreppu og við herslum vegna Peyronie-sjúkdóms.
- Greining og meðhöndlun alvarlegra ónæmisviðbragða, þ.m.t. bráðaofnæmis.
- Upplýsingar um blæðingarhættu hjá sjúklingum með storkukvilla, þ.m.t. sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með segavarnarlyfi.
- Upplýsingar um mögulega hættu á milliverkun við matrixmetallópróteinasa (MMP), þ.m.t. myndun stoðkerfisheilkennis (musculoskeletal syndrome) og myndun eða versnun sjálfsofnæmissjúkdóma.
- Áminningu um nauðsyn þess að tilkynna aukaverkanir, þ.m.t. vegna rangrar lyfjagjafar
- Áminningu um nauðsyn þess að upplýsa sjúklinginn um einkenni sem tengjast meðferðinni og hvenær þeir skuli leita álits og aðstoðar heilbrigðisstarfsmanns.
- Samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðill.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja sem inniheldur 1 hettuglas með stungulyfsstofni og 1 hettuglas með leysi

1. HEITI LYFS

Xiapex 0,9 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
Kollagenasi úr *Clostridium histolyticum*

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 0,9 mg af kollagenasa úr *Clostridium histolyticum*

3. HJÁLPAREFNI

Stungulyfsstofn: Inniheldur súkrósa, trómetamól og saltsýru
Leysir: Inniheldur kalsíumklóríð tvíhýdrat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn
1 hettuglas með stungulyfsstofni
1 hettuglas með leysi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG KOMULEIÐ(IR)

Eingöngu til notkunar í vefjaskemmd
Leysist í viðeigandi rúmmáli fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/671/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Límmiði á hettuglas með Xiapex stungulyfsstofni

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Xiapex 0,9 mg stungulyfsstofn
kollagenasi úr *Clostridium histolyticum*
Til notkunar í vefjaskemmd

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÆÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Límmiði á hettuglas með leysi fyrir Xiapex

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Xiapex

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 ml

6. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Xiapex 0,9 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn Kollagenasi úr *Clostridium histolyticum*

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Xiapex og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Xiapex
3. Hvernig Xiapex er notað
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xiapex
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xiapex og við hverju það er notað

Xiapex er notað til meðferðar við tveimur mismunandi kvillum: **lófakreppu hjá fullorðnum sjúklingum með þreifanlegan streng** og **Peyronie-sjúkdómi hjá fullorðnum karlmönnum.**

Lófakreppa

Þetta er kvilli sem veldur því að einn eða fleiri fingur þúar kreppast inn á við. Þessi kreppa stafar af óeðlilegri myndun strengs sem inniheldur kollagen undir húðinni. Hjá mörgum veldur slík kreppa margvíslegum erfiðleikum við daglegar athafnir svo sem akstur, handaband, íþróttaiðkun, að opna ílát, vélrita og halda á hlutum.

Peyronie-sjúkdómur

Þetta er kvilli þar sem fullorðnir karlmenn eru með þreifanlegt hersli og boginn getnaðarlim. Sjúkdómurinn getur valdið breytingu á lögun getnaðarlims við stinningu vegna óeðlilegrar uppsöfnunar örvefs, sem nefnist hersli, í teygjanlegum trefjavef getnaðarlims. Herslið getur hindrað það að stinnur getnaðarlimur sé beinn þar sem herslið teygist ekki jafn mikið og getnaðarlimurinn í heild. Karlmenn með Peyronie-sjúkdóm kunna að hafa sveigðan eða boginn getnaðarlim við stinningu.

Virka efnið í Xiapex er kollagenasi og þessi kollagenasi er myndaður af örverunni *Clostridium histolyticum*. Læknirinn sprautar Xiapex í strenginn í fingri/hönd eða hersli í getnaðarlim og það hefur áhrif með því að brjóta niður kollagenið í strengnum eða herslinu.

Ef um lófakreppu er að ræða brýtur Xiapex niður kollagenið sem myndar strenginn og losar þannig alveg eða að hluta til um kreppuna þannig að fingur verður/verða beinni.

Ef um Peyronie-sjúkdóm er að ræða brýtur Xiapex niður kollagenið í hersli sem veldur sveigju á getnaðarlim og getur þar með gert stinningu beina sem áður var bogin og létt á óþægindum í tengslum við sjúkdóminn. Sveigjan minnkar mismunandi mikið eftir einstaklingum.

2. Áður en byrjað er að gefa Xiapex

Ekki má nota Xiapex

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir kollagenasa úr *Clostridium histolyticum* eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Við Peyronie-sjúkdómi ef meðferð herslisins snertir rásina (sem kallast þvagrás) sem þvag rennur um.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Xiapex er notað.

Ofnæmisviðbrögð

Svæsin ofnæmisviðbrögð geta komið fram hjá sjúklingum sem fá Xiapex, þar sem það inniheldur prótein sem eru mannslíkamanum framandi.

Hringdu strax í læknum ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna um ofnæmisviðbrögð eftir inndælingu með Xiapex:

- ofsakláða
- þrota í andliti
- öndunarerfiðleikum
- verk fyrir brjósti

Ekki er hægt að útiloka möguleika á alvarlegum ofnæmisviðbrögðum eða myndun stoðkerfisheilkennis við endurtekna notkun Xiapex. Einkenni stoðkerfisheilkennis geta verið verkir í liðum eða vöðvum, stirðleiki í öxlum, þroti í höndum, bandvefsmyndun í lófum og þykkun sina eða myndun hnúta í sinum. Ef slík einkenni koma fram á að láta læknum vita.

Áður en meðferð hefst skaltu ganga úr skugga um að lækinn viti:

- hvort þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við fyrri inndælingu með Xiapex.
- hvort þú hefur átt við óeðlilega blóðstorknun að stríða og hvort þú tekur einhver lyf til að koma í veg fyrir óeðlilega storknun blóðsins (svokölluð segavarnarlyf).
- ef þú tekur segavarnarlyf mátt þú ekki fá Xiapex innan 7 daga frá síðasta skammti af segavarnarlyfinu. Undantekning er notkun allt að 150 mg af acetylsalicylsýru á dag (efni sem er til staðar í mörgum lyfjum til að hindra blóðstorknun), sem er óhætt að taka.

Ef þú færð meðferð við lófakreppu

Lækinn má eingöngu sprauta þessu lyfi í kollageustreng í hönd. Lækinn mun gæta þess að forðast að sprauta í sínar, taugar eða æðar. Röng inndæling í sínar, taugar eða æðar getur valdið blæðingu eða skemmdum og hugsanlega varanlegum skaða í þessum líkamshlutum. Ef strengurinn sem á að meðhöndla er fastur við húðina er meiri hætt á að húðin springi eða rifni við fingraréttuáðgerð í kjölfar inndælingar með Xiapex.

Alvarlegur áverki á borð við drep eða brot í fingri gæti valdið því að þú tapir fingri eða hluta af fingri. Áður en fingeru meðhöndlaðir skaltu láta læknum vita ef þú ert með kvilla sem hefur áhrif á bein, t.d. beinrýrð eða beinþynningu. Hafðu strax samband við læknum ef þú hefur áhyggjur af auknum verkjum eða einkennum í fingrum eftir meðhöndlunina.

Láttu læknum vita ef þú hefur áður fengið eða íhugar að fá Xiapex til þess að meðhöndla sjúkdóm sem nefnist Peyronie-sjúkdómur. Þessi kvilli kemur fram hjá fullorðnum karlmönnum sem eru með þreifanlegt hersli og sveigju á getnaðarlim við stinningu.

Ef þú færð meðferð við Peyronie-sjúkdómi

Lækinn má eingöngu sprauta þessu lyfi í hersli í getnaðarlim.

Reðurbrot (rofin groppa) eða aðrir alvarlegir áverkar á getnaðarlim

Inndæling með Xiapex getur valdið skaða á rásum í getnaðarlim sem nefnast groppur. Eftir meðferð með Xiapex getur ein af þessum rásum rofnað við stinningu. Þetta kallast rofin groppa eða reðurbrot. Eftir meðferð með Xiapex er einnig hugsanlegt að æðar rofni í getnaðarlim og valdi því að blóð safnist fyrir undir húðinni (þetta nefnist margúll).

Einkenni um reðurbrot (rofin groppa) eða aðra alvarlega áverka á getnaðarlim geta meðal annars verið:

- smellur eða smelltilfinning í stinum getnaðarlim
- skyndileg vöntun á getu til að viðhalda stinningu
- verkur í getnaðarlim

- fjólublátt mar og þroti í getnaðarlim
- erfið þvaglát eða blóð í þvagi

Hringdu strax í lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum ofangreindum einkennum um reðurbrót eða alvarlegan áverka á getnaðarlim af því að þörf getur verið á inngripi með skurðaðgerð. Ekki stunda kynlíf eða aðrar kynlífsathafnir í að minnsta kosti 4 vikur eftir seinni inndælingu meðferðarlotu með Xiapex og ekki fyrr en að allur verkur og þroti hafa horfið og þá skaltu gæta varúðar þegar kynlíf er stundað á ný.

Láttu lækinn vita ef þú hefur áður fengið eða íhugar að fá Xiapex til þess að meðhöndla sjúkdóm sem nefnist lófakreppa. Við þennan kvilla myndast strengur í vef í lófanum sem veldur því að einn eða fleiri finger beygjast inn í lófann svo ekki er hægt að rétta úr þeim.

Börn og unglingar

Notkun Xiapex á ekki við hjá börnum og unglingum á aldrinum 0-18 ára við meðferð á lófakreppu eða Peyronie-sjúkdómi.

Notkun annarra lyfja samhliða Xiapex

Láttu lækinn vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. Meðal annars lyf til að koma í veg fyrir óeðlilega storknun blóðsins (segavarnarlyf), antrakínónafleiður, sum sýklalyf (tetrasýklín og antrasýklín/antrakínólón) til að meðhöndla sýkingar. Það eru engar þekktar milliverkanir við samhliða notkun lyfja við rístruflunum og Xiapex meðferðar.

Meðganga og brjóstgjöf

Lófakreppa

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Engin reynsla er af notkun Xiapex hjá þunguðum konum og því er ekki mælt með notkun Xiapex á meðgöngu og ætti að fresta meðhöndlun þar til að henni lokinni.

Engin reynsla er af notkun Xiapex við brjóstgjöf og því er ekki mælt með notkun Xiapex við brjóstgjöf og ætti að fresta meðhöndlun þar til að henni lokinni.

Peyronie-sjúkdómur

Þessi kvilli kemur ekki fram hjá konum.

Akstur og notkun véla

Ef vart verður við sundl, óþjá, breytt tilfinningaskyn og höfuðverk strax eftir inndælingu með Xiapex verður þú að forðast athafnir sem geta verið hættulegar, svo sem akstur og notkun véla, þar til það er liðið hjá eða lækningin mælir með því.

Þroti og verkur kunna að hamla notkun handarinnar sem sprautað var í vegna lófakreppu.

Xiapex inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig Xiapex er notað

Aðeins lækna sem hafa fengið viðeigandi þjálfun í réttri notkun Xiapex og hafa reynslu af umönnun lófakreppu eða Peyronie-sjúkdóms mega veita þér meðferðina.

Þú færð Xiapex sem inndælingu beint í svæðið sem veldur bognun á fingri/getnaðarlim (inndæling í vefjaskemmd). Læknir mun sprauta þig með Xiapex.

Ráðlagður skammtur af lyfinu er 0,58 mg.

Lófakreppa

Heildarrúmmál sem sprautað er inn fer eftir því hvaða lið á að meðhöndla Læknirinn mun velja vandlega þann stað sem gefur best aðgengi að kollagenstrengnum og sprauta í hann.

Eftir sprautuna mun læknirinn setja umbúðir á höndina. Þú þarft að takmarka hreyfingu þess fingurs sem sprautað var í næsta sólarhring og ekki er óalgengt að fingurinn réttist af sjálfsdáðum hjá sumum sjúklingum. Ekki sveigja fingur á höndinni sem sprautað var í eða rétta úr þeim fyrr en læknirinn mælir með því. Ekki reyna að rjúfa strenginn sem sprautað var í með hreyfingu. Haltu höndinni sem sprautað var í eins hátt og kostur er þar til daginn eftir fingeraréttuðgerðina.

Læknirinn mun biðja þig að koma aftur u.þ.b. 24 – 72 klst. eftir sprautuna til að freista þess að rétta úr fingrinum. Eftir að það hefur verið gert mun læknirinn setja spelku á fingurinn sem þú þarft að vera með á næturnar í 4 mánuði.

Ef enn er ekki hægt að rétta úr fingrinum eftir endurkomu til læknisins gætir þú þurft fleiri sprautur af Xiapex, sem hægt er að gefa að u.þ.b. 4 vikum eftir fyrstu sprautuna. Hægt er að gefa sprautu og framkvæma fingeraréttuðgerð allt að 3 sinnum fyrir hvern streng, með u.þ.b. 4 vikna millibili. Gefa má inndælingar í allt að tvo strengi eða tvo kreppta liði sömu handar í meðferðarheimsókn. Ef margir strengir hafa myndast af völdum kvillans má meðhöndla aðra strengi í öðrum meðferðarheimsóknum með u.þ.b. 4 vikna millibili, eftir því sem læknirinn ákveður.

Spyrðu lækninn hvenær þú getir aftur hafið daglegar athafnir eftir meðferð með Xiapex. Mælt er með því að forðast áreynslu á fingurinn þar til læknirinn mælir með því. Læknirinn gæti ráðlagt þér að gera æfingar til að beygja og rétta fingurna oft á dag í nokkra mánuði. Reynsla af Xiapex í klínískum rannsóknum er enn takmörkuð við allt að 3 inndælingar í hvern streng og allt að alls 8 inndælingum í hendur.

Peyronie-sjúkdómur

Læknirinn mun sprauta Xiapex í herslið sem veldur sveigju á getnaðarlim.

- Xiapex er gefið sem hluti af meðferðarlotu. Í hverri meðferðarlotu færðu eina inndælingu með Xiapex og síðan aðra inndælingu annan dag (1 til 3 dögum síðar).
- Eftir hverja inndælingu með Xiapex verður getnaðarlimurinn hugsanlega vafinn sárabindi. Læknirinn lætur þig vita hvenær má fjarlægja umbúðirnar.
- Einum til þremur dögum eftir seinni inndælingu í meðferðarlotu með Xiapex þarftu að fara aftur til læknisins og hann framkvæmir aðgerð með handafli sem mun hjálpa til við að teygja getnaðarliminn og gera hann beinni. Læknirinn mun segja þér hvenær þú skulir koma aftur vegna þessa.
- Læknirinn mun sýna þér hvernig þú getur teyggt getnaðarliminn og gert hann beinan á réttan og varlegan hátt. Erekari upplýsingar er að finna í „**Upplýsingar um hvernig skuli teygja getnaðarlim á varlegan hátt**“ og „**Upplýsingar um hvernig skuli gera getnaðarliminn beinan á varlegan hátt**“ í lok fylgiseðilsins.
- **Þú skalt aðeins teygja getnaðarliminn á varlegan hátt þegar þú ert ekki með stinningu.** Þú skalt teygja getnaðarliminn á varlegan hátt 3 sinnum á dag í 6 vikur eftir hverja meðferðarlotu.
- **Þú skalt aðeins gera getnaðarliminn beinan á varlegan hátt þegar þú færð stinningu utan kynferðislegra athafna (ósjálfráð stinning).** Þú skalt gera getnaðarliminn beinan á varlegan hátt 1 sinni á dag í 6 vikur eftir hverja meðferðarlotu.
- Læknirinn mun láta þig vita hvenær þú getur stundað kynlíf á ný eftir hverja meðferðarlotu.
- Læknirinn mun einnig láta þig vita hvenær þú þarft að koma aftur ef þörf er á fleiri meðferðarlotum.

Reynsla af Xiapex í klínískum rannsóknum er enn takmörkuð við allt að fjórar meðferðarlotur þar sem alls 8 inndælingar eru gefnar í herslið sem veldur sveigjunni.

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú átt erfitt með að teygja getnaðarliminn eða gera hann beinan eða ef þú finnur fyrir verk eða öðrum vandamálum.

Ef fenginn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem lækinn gefur þér lyfið er ólíklegt að þér sé gefinn rangur skammtur. Ef svo ólíklega vill til að lækinn gefi þér stærri skammt en ráðlagt er gætu hugsanlegar aukaverkanir, sem taldar eru upp í kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir, orðið alvarlegri.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð

Sjaldan hefur verið tilkynnt um alvarleg ofnæmisviðbrögð (1 tilvik). Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum alvarlegra ofnæmisviðbragða, t.d., útbreiddum roða eða útbrotum, þrota, köfnunartilfinningu eða öndunarerfiðleikum. **Ekki má gefa þér Xiapex** ef þú veist til þess að þú hafir fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við kollagenasa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins.

Lófakreppa

Flestar aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum voru vægar eða miðlungi alvarlegar og bundnar við höndina sem sprautað var í.

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við notkun Xiapex þegar það er gefið í allt að tvo strengi eða tvo kreppta liði í meðferðarheimsókn:

Mjög algengar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- viðbrögð á stungustað, svo sem blæðing, verkur, þroti, eymsli og mar
- kláði í hönd
- verkur í hönd, úlnlið eða handlegg
- þrútnir eða stækkaðir eitlar við örnþega eða í holhönd
- þroti í hönd eða handlegg

Algengar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- viðbrögð á stungustað, svo sem verkur, hiti, þroti, blaðra, roði og/eða útbrot
- sár á stungustað
- sár á húð, blóðfylitar blöðrur
- aumir eitlar við örnþega eða í holhönd
- þroti og verkur í liðum
- sviði, skert tilfinningaskyn, náladofi eða doði
- sundl, höfuðverkur, ógleði
- aukin svitnun

Sjaldgæfar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- rofinn sin, áverki á liðbandi
- fækkun blóðflagna
- þrútin augnlök
- ofnæmisviðbrögð
- langvinnur verkur
- óþægindi, áverki eða lömun í útlim
- skjálfti, aukið næmi fyrir áreiti
- yfirlið
- uppköst, niðurgangur, verkur í efri hluta kviðarhols
- útbrot, exem

- stirðleiki, brak í liðum
- vöðvakrampi, máttleysi í vöðvum, stirðleiki eða óþægindi frá stoðkerfi
- verkur í nára, öxl, brjóstvegg eða hálsi
- þroti
- hiti, almennur verkur, óþægindi, þreyta, hitatilfinning, vanlíðan, inflúensulík veikindi
- kuldaóþol í meðhöndluðum fingrum
- viðbrögð á stungustað, þ.m.t. hreistrun húðar, upplitun húðar, sýking, verkur, strekkt húð, doði, erting eða hnútar, hrúður, sár
- hækkuð gildi lifrarensíma
- æsingur, léleg áttun, pirringur, eirðarleysi, svefnleysi
- mæði, oföndun
- bólga í eitlum (eitlabólga), bólga í sogæðum (vessaæðabólga) sem veldur rauðri húð með upphækkuðum brúnum, viðkvæmri og heitri, og yfirleitt rauðrákuðum, stækkuðum eitlum

Aukaverkanir af tíðni sem ekki er þekkt

- brot í fingri
- missir fingurs eða hluta fingurs

Peyronie-sjúkdómur

Reðurbrot (rofin groppa) eða aðrir alvarlegir áverkar á getnaðarlim

Reðurbrot (rofin groppa) eða aðrir alvarlegir áverkar á getnaðarlim hafa sjaldan komið fyrir.

Hringdu strax í lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum um reðurbrot eða alvarlegan áverka á getnaðarlim, sem hér segir: smellur eða smelltilfinning í stinum getnaðarlim, skyndileg vöntun á getu til að viðhalda stinningu, verkur í getnaðarlim, tjóublátt mar og þroti í getnaðarlim, erfið þvaglát eða blóð í þvagi, uppsöfnun blóðs undir húðinni á stungustaðnum.

Flestar aukaverkanirnar sem komu fram í klínískum rannsóknum voru vægar eða í meðallagi alvarlegar og hurfu flestar innan 2 vikna eftir inndælinguna.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram með Xiapex:

Mjög algengar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- mar eða þroti í getnaðarlim og verkur í getnaðarlim
- örlítill uppsöfnun blóðs undir húðinni á stungustaðnum

Algengar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- viðbrögð á stungustað, svo sem blöðrumyndun, þroti, kláði eða hart upphleypt svæði undir húðinni
- verkur á stungustað og ofan við getnaðarlim
- blöðrumyndun eða roði/upplitun á getnaðarlim
- kynfærakláði
- sársaukafull stinning, sársauki við kynlíf og rístruflun.

Sjaldgæfar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- verkur í eitlum og þroti í eitlum
- fjölgun hvítra blóðfrumna
- hraður hjartsláttur
- eyrnasuð
- þaninn kviður
- hægðatregða
- hitatilfinning
- útbrot á stungustað
- hiti
- slappleiki

- kuldahrollur
- inflúensulíkur sjúkdómur
- vökvarennslí úr blöðru á getnaðarlim
- eymsli
- ofnæmisviðbrögð
- sveppasýking í húð
- sýking
- sýking í efri hluta öndunarfæra
- skurður á húð
- opið sár
- uppsöfnun blóðs utan æðar á pung
- áverki á lið
- smellur/smelltilfinning sem gefur til kynna reðurbrót
- hækkaður blóðsykur
- lækkaður blóðsykur
- vökvasöfnun
- bakverkur
- verkur og óþægindi í nára
- þykknun nálægt liðbandi við rót getnaðarlims
- eymsli í liðbandi við rót getnaðarlims
- höfuðverkur
- sundl
- ógeðfellt bragð
- óeðlileg tilfinning
- sviði
- aukið/minnkað næmi fyrir skynáreiti
- óeðlilegir draumar
- þunglyndi
- sneitt hjá kynlífi
- sársaukafull/aukin þvaglát
- örvefur á getnaðarlim
- röskun í getnaðarlim
- versnun Peyronie-sjúkdóms
- truflanir á kynhvöt
- roði, þroti og verkur í pung
- óþægindi og mar á kynfærum
- verkur í grindarbotni
- minnkaður getnaðarlimur
- myndun blóðtappa í æð á getnaðarlim
- hósti
- bólga á litlu svæði
- nætursviti
- sár á húðinni á getnaðarlim
- húðútbrot sem valda roða
- röskun/erting í húð
- uppsöfnun blóðs utan æðar
- mar
- sjúkdómur í sogæðum
- bólga í yfirborðsæð

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xiapex

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Læknirinn má ekki nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli við 2°C - 8°C. Má ekki frjósa.

Eftir að lyfið hefur verið leyst upp er mælt með því að það sé notað tafarlaust. Hægt er að geyma uppleyst Xiapex við stofuhita (20°C-25°C) í allt að eina klukkustund eða í kæli við 2°C-8°C í allt að 4 klukkustundir fyrir notkun. Ef lausnin er kæld þarf að leyfa henni að ná stofuhita (20°C-25°C) á ný í u.þ.b. 15 mínútur áður en hún er notuð.

Læknirinn má ekki nota Xiapex ef litur lausnarinnar er ekki réttur eða ef hún inniheldur agnir. Lausnin á að vera tær, litlaus og laus við kekki, flyksur eða agnir.

Læknirinn mun sjá um að geyma, meðhöndla og farga Xiapex. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xiapex inniheldur

- Virka innihaldsefnið er kollagenasi úr *Clostridium histolyticum* Hvert hettuglas af Xiapex inniheldur 0,9 mg af kollagenasa úr *Clostridium histolyticum*.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi, trómetanól og saltsýra 2,4% w/w (til pH-aðlögunar).
- Leysirinn inniheldur kalsíumklóríð tvíhýdrat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Xiapex og pakkningsgæðir

Xiapex er stungulyfsstofn og leysir, lausn. Hvíti frostþurrkaði stofninn fæst í 3 ml hettuglasi úr glæru gleri af tegund I með gúmmítappa, innsigli úr áli og loki úr plasti sem hægt er að fjarlægja.

Leysirinn sem notaður er til að leysa duftið er tær litlaus vökvi. 3 ml lausn fæst í 5 ml hettuglasi úr glæru gleri af tegund I með gúmmítappa, innsigli úr áli og loki úr plasti sem hægt er að fjarlægja.

Xiapex fæst í pakkingu sem inniheldur 1 hettuglas af Xiapex dufti og 1 hettuglas með leysi.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Lófakreppa

1. Undirbúningur – lyfið leyst upp

Stakskammta hettuglasið með Xiapex og stakskammta hettuglasið með leysinum til að leysa upp stungulyfið eiga að geymast í kæli.

1. Fyrir notkun skal taka hettuglasið sem inniheldur frostþurrkaða Xiapex stofninn og hettuglasið með leysinum til blöndunar úr kæli og leyfa hettuglösunum tveimur að standa við stofuhita í að minnsta kosti 15 mínútur og ekki lengur en 60 mínútur. Skoða skal útlit hettuglassins með Xiapex. Kekkurinn af frostþurrkaða stofninum á að vera heill og hvítur á litinn.
 2. Staðfestið hvaða lið á að meðhöndla (hnúalið eða nærfingurlið) þar sem rúmmál leysis sem notað er til að leysa lyfið ræðst af liðnum (minna rúmmáli er sprautað í nærfingurliði).
 3. Þegar búið er að fjarlægja smellulokið af hverju hettuglasi skal strjúka gúmmítappann og aðliggjandi yfirborð hettuglassins sem inniheldur Xiapex og hettuglasið með leysi til blöndunar með sæfðu alkóhóli (ekki skal nota nein önnur sótthreinsandi efni) að viðhafðri smitgát.
 4. Notið aðeins meðfylgjandi leysi til blöndunar. Leysinn inniheldur kalsíum sem er nauðsynlegt fyrir virkni Xiapex.
 5. Nota skal 1 ml sprautu með 0,01 ml kvörðun og 12 eða 13 mm nál af sporvídd 27 (fylgir ekki með) til þess að draga upp viðeigandi rúmmál af meðfylgjandi leysi:
 - **0,39 ml af leysi fyrir strengi sem hafa áhrif á hnúaliði við lófakreppu**
 - **0,31 ml af leysi fyrir strengi sem hafa áhrif á nærfingurliði við lófakreppu**
 6. Sprauta skal leysinum hægt á innra borð hettuglassins sem inniheldur frostþurrkaða Xiapex stofninn. Ekki skal hvöfva hettuglasinu eða hrista lausnina. Sveifla skal lausninni hægt í hringi til þess að tryggja að allur frostþurrkaði stofninn sé uppleystur.
 7. Geyma má blönduðu Xiapex lausnina við stofuhita (20° til 25°C) í allt að eina klst. eða geyma hana í kæli við 2° til 8°C í allt að 4 klst. fyrir lyfjagjöf. Ef blönduð Xiapex lausn er geymd í kæli skal leyfa lausninni að ná stofuhita í u.þ.b. 15 mínútur fyrir notkun.
 8. Farga skal sprautunni og nálinni sem notaðar voru við blöndun, auk hettuglassins með leysinum.
 9. Þegar tvær inndælingar eru gefnar í sömu hönd í meðferðarheimsókn skal nota nýja sprautu og annað hettuglas af blandaðri lausn (með 0,58 mg af Xiapex) fyrir seinni inndælinguna. Endurtakið skref 1 til 8.
- #### 2. Auðkenning meðferðarsvæðis
1. Fyrir hverja meðferðarlotu skal auðkenna meðferðarsvæðið á eftirfarandi hátt: Staðfestið hvaða lið á að meðhöndla (hnúalið eða nærfingurlið) þar sem rúmmál leysis sem notað er til að leysa lyfið ræðst af liðnum (minna rúmmáli er sprautað í nærfingurliði).

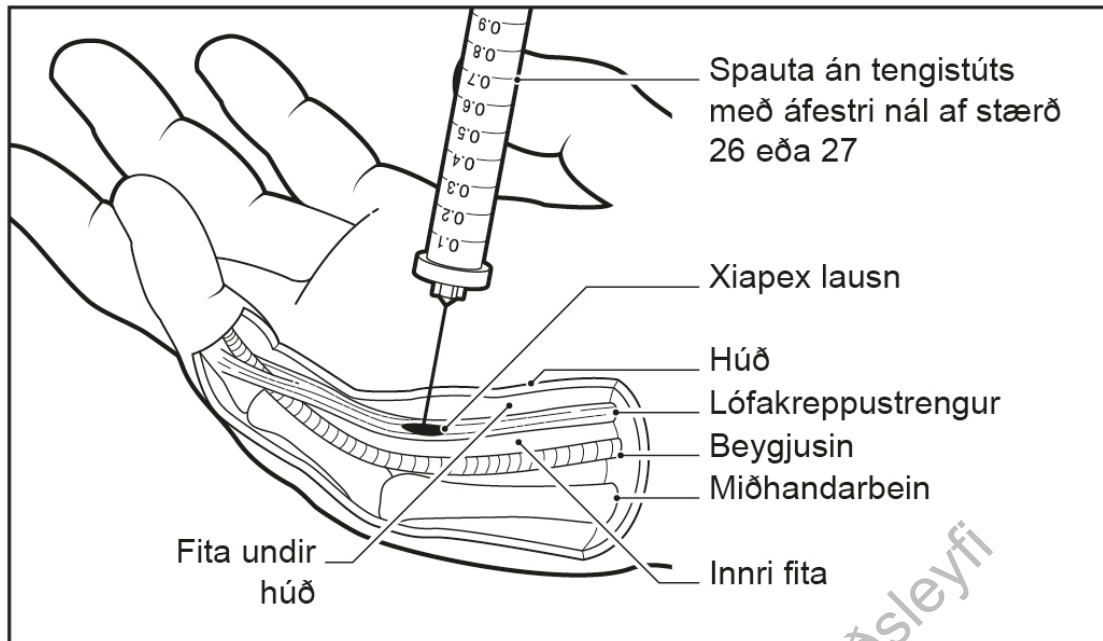
3. Inndæling

Ekki er mælt með staðeyfingu fyrir inndælingu Xiapex þar sem hún getur gert erfiðara um vik að velja réttan stað til að sprauta í.

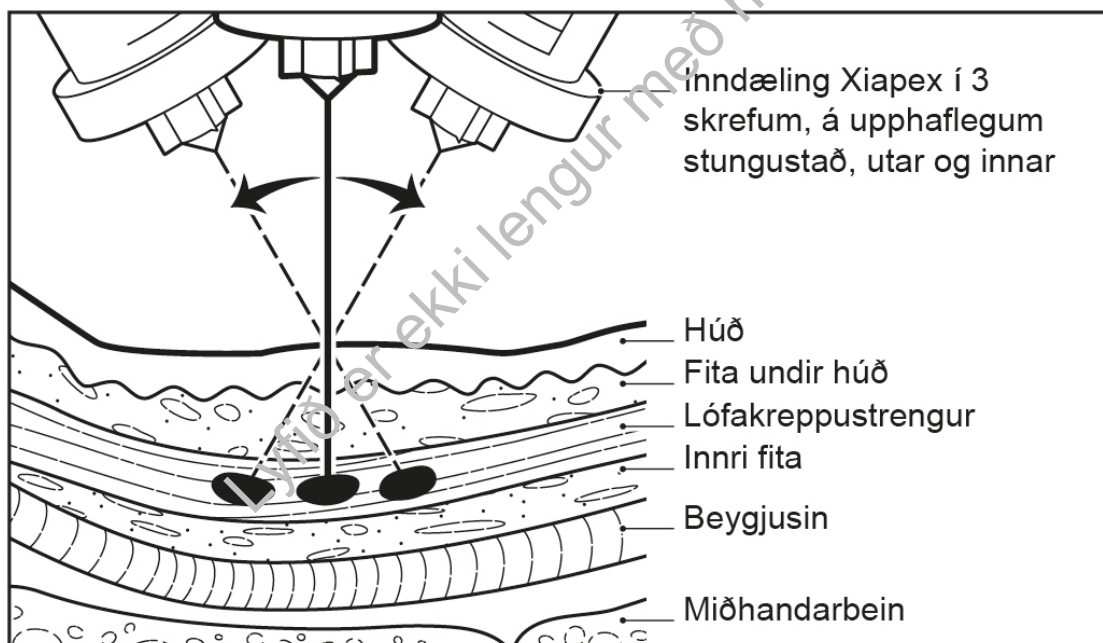
1. Blönduð Xiapex lausn á að vera tær. Skoðið útlit lausnarinnar með tilliti til agna og upplitunar fyrir lyfjagjöf. Ef lausnin inniheldur agnir, er skýjuð eða upplituð skal ekki sprauta blandaðri lausn.
2. Gangið úr skugga um í hvaða streng á að sprauta. Velja á sprautunni stað þar sem mest bil er á milli kreppustrengsins og undirliggjandi beygjusina og húðin er ekki tengd strengnum.
3. Þegar tvær inndælingar eru gefnar í sömu hönd í meðferðarheimsókn skal byrja á kreppta fingrinum ölnar megin og vinna sig áfram í átt að sveifinni (t.d. frá litla fingri til vísifingurs). Á hverjum fingri skal byrja á kreppta liðnum sem er næst hendinni og vinna sig svo áfram lengra út frá hendinni (t.d. frá hnúaliði til nærfingurliðar). Við hverja inndælingu skal fylgja skrefum 4 - 10.
4. Bera skal sótthreinsandi efni á stungustaðinn og leyfa húðinni að þorna.
5. Notið nýja dauðhreinsaða sprautu með 0,01 ml kvörðun, án tengistúls en með áfestri 12 eða 13 mm nál af stærð (gauge) 26 eða 27 (fylgir ekki), og dragið upp viðeigandi **rúmmál af upplevstu lyfinu** til að sprauta inn 0,58 mg skammti sem þarf af Xiapex:
 - **0,25 ml af upplevstu Xiapex fyrir strengi sem hafa áhrif á hnúaliði eða**
 - **0,20 ml af upplevstu Xiapex fyrir strengi sem hafa áhrif á nærfingurliði**
6. Gætið varúðar þegar sprautað er í strengi nálægt mörkum lófa og fingurs. Þegar sprautað er í streng sem hefur áhrif á nærfingurlið litlafingurs verður að gæta þess að sprauta eins nálægt línunni milli lófa og fingurs (palmar digital crease) og hægt er og ekki stinga nálinni dýpra en 2 til 3 mm. Þegar sprautað er í streng sem hefur áhrif á nærfingurlið á ekki að sprauta meira en 4 mm utan við línuna milli lófa og fingurs.
7. Styðjið við hönd sjúklingsins með þeirri hönd sem ekki er notuð til að sprauta með og haldið strengnum strekknum. Stingið sprautunálinni í strenginn með betri höndinni og gætið þess að nálin fari ekki út fyrir strenginn. Forðist að stinga nálaroddinum alveg gegnum strenginn til að draga úr líkum á því að Xiapex sé sprautað í aðra vefi en strenginn. Ef talin er hætt á að nálinni hafi verið stungið í beygjusin ætti að hreyfa fremri fingurlið lítillega. Ef grunur leikur á að nálinni hafi verið stungið í sin eða ef sjúklingurinn finnur fyrir náladofa á að draga nálina út og stinga henni aftur í strenginn. Ef nálin er rétt staðsett finnst fyrirstaða við inndælingu. Sjá mynd 1 hér á eftir til útskýringar aðferðinni við að sprauta lyfinu inn.
8. Þegar gengið hefur verið úr skugga um að nálin sé á réttum stað í strengnum á að sprauta inn u.þ.b. þriðjungi skammtsins.
9. Dragið næst nálaroddinn út úr strengnum, án þess að draga hann út úr húðinni, stingið aftur í strenginn örlítið utar (u.þ.b. 2-3 mm) og sprautið inn öðrum þriðjungi skammtsins.
10. Dragið nálaroddinn aftur út úr strengnum, án þess að draga hann út úr húðinni, stingið í strenginn í þriðja sinn örlítið innar en upphaflega stungan (u.þ.b. 2-3 mm), og sprautið inn síðasta þriðjungi skammtsins (sjá mynd 2).

Myndir 1 og 2 hér að neðan eru aðeins til skýringar og sýna ekki endilega nákvæma staðsetningu vefja og líkamshluta hjá sjúklingum.

Mynd 1: Skýring á aðferð við að sprauta lyfinu inn.



Mynd 2: Inndæling Xiapex í strenginn í þremur skrefum.



11. Búið um höndina sem sprautað var í með þykkum og mjúkum grisjuumbúðum.
12. Fargið ónotaðri lausn og leysi eftir inndælingu. Ekki geyma eða slá saman innihaldi hettuglasa með ónotaðri lausn eða leysi.
13. Sjúklingar ættu að fá fyrirmæli um:
 - Að sveigja ekki fingur á höndinni sem sprautað var í eða rétta úr þeim fyrr en eftir fingraréttuaðgerðina til að draga úr leka Xiapex úr strengnum.
 - Að reyna ekki sjálfir að rjúfa strenginn sem sprautað var í með hreyfingu.
 - Að halda höndinni sem sprautað var í eins hátt og kostur er þar til daginn eftir fingraréttuaðgerðina.

- Að hafa tafarlaust samband við lækinn ef merki eru um sýkingu (t.d. hiti, kuldahrollur, aukinn roði eða bjúgur) eða ef erfitt reynist að beygja fingurinn eftir að þrotinn minnkar (merki um sínarrof).
- Að koma aftur til læknisins u.þ.b. 24 – 72 klst. eftir hverja inndælingu til að skoða höndina sem sprautað var í og e.t.v. gera fingraréttuagðerð til að rjúfa strenginn.

4. Fingraréttuagðerð

1. Við endurkomu u.þ.b. 24 – 72 klst. eftir sprautuna þarf að huga að því hvort kreppan sé enn til staðar. Ef enn er kreppa í strengnum á að gera fingraréttuagðerð til að freista þess að rjúfa strenginn.
2. Ef strengir í tveimur krepptum liðum á einum fingri hafa verið meðhöndlaðir skal framkvæma fingraréttuagðerð á streng hnúaliðar áður en aðgerðin er framkvæmd á streng nærfingurliðar.
3. Ef þörf krefur má nota staðdeyfingu meðan á fingraréttuagðerðinni stendur.
4. Hafið úlnlið sjúklingsins í beygðri stöðu og beitið hóflegu afli til að teygja á strengnum sem sprautað var í með því að rétta úr fingrinum í 10 til 20 sekúndur. Við aðgerð á strengjum sem hafa áhrif á nær fingurliði á að gera aðgerðina með hnúaliði í beygðri stöðu.
5. Ef strengurinn rofnar ekki við fingraréttuagðerðina er hægt að endurtaka hana einu sinni eða tvisvar með 5-10 mínútna millibili. Ekki er mælt með því að gera fleiri en 3 tilraunir á viðkomandi lið til að rjúfa strenginn.
6. Ef strengurinn rofnar ekki í þremur tilraunum á hverjum streng er hægt að boða sjúklinginn í endurkomu u.þ.b. 4 vikum eftir sprautuna. Ef strengurinn er þá enn til staðar er hægt að endurtaka sprautuna og fingraréttuagðerðina.
7. Eftir að spelka hefur verið sett á fingurinn eftir fingraréttuagðerðina (með fingurinn í fullréttri stöðu) á að gefa sjúklingnum fyrirráð um að:
 - forðast að reyna á höndina sem sprautað var í þar til lækinn mælir með því.
 - vera með spelkuna á næunum í allt að 4 mánuði.
 - gera æfingar til að beygja og rétta fingurna oft á dag í nokkra mánuð.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar sjúklingum með Peyronie-sjúkdóm:

Upplýsingar um hvernig skuli teygja getnaðarlim á varlegan hátt

Teygðu getnaðarliminn á varlegan hátt 3 sinnum á dag. Teygðu aðeins getnaðarliminn ef hann er ekki harður (stinnur).

- Haltu um ysta hluta getnaðarlimsins með fingrum annarrar handar. Haltu um innsta hluta getnaðarlimsins með fingrum hinnar handarinnar (sjá mynd 3).
- Togaðu getnaðarliminn varlega í fulla lengd frá líkamanum og haltu teygjunni í 30 sekúndur.
- Slepptu ysta hluta getnaðarlimsins og leyfðu getnaðarlimnum að ná eðlilegri lengd á ný.

Mynd 3: Skýring á hvernig skuli teygja getnaðarlim



Upplýsingar um hvernig skuli gera getnaðarlim beinan á varlegan hátt

Gerðu getnaðarliminn beinan á varlegan hátt einu sinni á dag. Þú skalt aðeins gera getnaðarliminn beinan þegar þú færð stinningu utan kynferðislegra athafna (ósjálfráð stinning). Það að beygja getnaðarliminn á ekki að valda verkjum eða óþægindum.

- Haltu um getnaðarliminn með annari hendinni. Notaðu hina höndina til þess að beygja getnaðarliminn á varlegan hátt í öfuga átt við sveigjuna (sjá mynd 4). Haltu getnaðarlimnum í þessari beinu stöðu í 30 sekúndur og slepptu svo.

Mynd 4: Skýring á hvernig skuli gera getnaðarlim beinan



Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Peyronie-sjúkdómur

1. Undirbúningur – lyfið leyst upp

Stakskammta hettuglasið með Xiapex og stakskammta hettuglasið með leysinum til að leysa upp stungulyfið eiga að geymast í kæli.

- a) Fyrir notkun skal taka hettuglasið sem inniheldur frostþurrkaða Xiapex stofninn og hettuglasið með leysinum til blöndunar úr kæli og leyfa hettuglösunum tveimur að standa við stofuhita í að minnsta kosti 15 mínútur og ekki lengur en 60 mínútur. Skoða skal útlit hettuglassins með Xiapex. Kekkurinn af frostþurrkaða stofninum á að vera heill og hvítur á litinn.
- b) Þegar búið er að fjarlægja smellulokið af hverju hettuglasi skal strjúka gúmmítappann og aðliggjandi yfirborð hettuglassins sem inniheldur Xiapex og hettuglasið með leysi til blöndunar með sæfðu alkóhóli (ekki skal nota nein önnur sótthreinsandi efni) að viðhafðri smitgát.
- c) Notið aðeins meðfylgjandi leysi til blöndunar. Leysirinn inniheldur kalsíum sem er nauðsynlegt fyrir virkni Xiapex.
- d) Nota skal 1 ml sprautu með 0,01 ml kvörðun og 12 eða 13 mm nál af sporvídd 27 (fylgir ekki með) til þess að draga upp viðeigandi rúmmál af **meðfylgjandi leysi**:

- **0,39 ml af leysi fyrir hersli á getnaðarlimi við Peyronie-sjúkdómi**

- e) Sprauta skal leysinum hægt á innra borð hettuglassins sem inniheldur frostþurrkaða Xiapex stofninn. Ekki skal hvöfva hettuglasinu eða hrista lausnina. Sveifla skal lausninni hægt í hringi til þess að tryggja að allur frostþurrkaði stofninn sé uppleystur.
- f) Geyma má blönduðu Xiapex lausnina við stofuhita (20° til 25°C) í allt að eina klst. eða geyma hana í kæli við 2° til 8°C í allt að 4 klst. fyrir lyfjagjöf. Ef blönduð Xiapex lausn er geymd í kæli skal leyfa lausninni að ná stofuhita í u.þ.b. 15 mínútur fyrir notkun.
- g) Farga skal sprautunni og nálinni sem notaðar voru við blöndun, auk hettuglassins með leysinum.

2. Auðkenning meðferðarsvæðis

- a) Fyrir hverja meðferðarlotu skal auðkenna meðferðarsvæðið á eftirfarandi hátt:
 - Örva skal stinngu getnaðarlims
 - Staðsetja skal herslið við mestu sveigju (eða miðju hennar) á getnaðarlimi
 - Merkja skal svæðið með tússpenna fyrir skurðaðgerðir. Þetta svæði er marksvæði herslisins við notkun Xiapex

3. Inndæling

- a) Blönduð Xiapex lausn á að vera tær. Skoðið útlit lausnarinnar með tilliti til agna og upplitunar fyrir lyfjagjöf. Ef lausnin inniheldur agnir, er skýjuð eða upplituð skal ekki sprauta blandaðri lausn.
- b) Bera skal sótthreinsandi efni á stungustaðinn og leyfa húðinni að þorna.
- c) Gefa skal viðeigandi staðeyfingu ef þess er óskað.

- d) Nota skal sprautu án hettu með 0,01 ml kvörðun og áfastri 12 eða 13 mm nál af sporvidd 27 (fylgir ekki með) til þess að draga upp rúmmál sem nemur 0,25 ml af **blandaðri lausn (sem inniheldur 0,58 mg af Xiapex)**.
- e) Getnaðalimurinn skal vera linur fyrir inndælingu Xiapex. Koma skal nálaroddinum fyrir á hlið markherslisins, samsíða mestu sveigju á getnaðarlim. Snúa skal nálinni þannig að hún stingist inn í herslið frá hlið en EKKI niður á við eða hornrétt í átt að groppu.
- f) Stinga skal nálinni áfram gegnum breidd herslisins í áttina að hinni hlið hennar án þess að fara alla leið í gegn. Hægt er að prófa og staðfesta rétta stöðu nálarinnar með því að fylgjast vel með mótstöðu við lágmarks þrýsting á bullu sprautunnar.
- g) Þegar nálaroddurinn er staðsettur í herslinu skal hefja inndælingu og viðhalda stöðugum þrýstingi um leið og lyfinu er sprautað hægt inn í herslið. Draga skal nálina hægt til baka til þess að allur skammturinn verði eftir á slóð nálarinnar inni í herslinu. Ef hersli eru aðeins nokkrir millimetrar að breidd getur svæðið þar sem nálin er dregin út verið mjög lítið. Markmiðið er alltaf að skilja allan skammtinn eftir inni í herslinu.
- h) Þegar búið er að draga nálina alla leið út skal beita léttum þrýstingi á stungustað. Setja má umbúðir á svæðið ef á þarf að halda.
- i) Farga skal ónotaðri blandaðri lausn og leysi eftir hverja inndælingu. Ekki geyma, safna eða nota nein hettuglös sem innhalda ónotaða blandaða lausn eða leysi.
- j) Framkvæma skal seinni inndælingu hverrar meðferðarlotu u.þ.b. 2 til 3 mm fjarlægð frá síðustu inndælingu.

4. Reðurmótunarferli

Reðurmótun hjálpar til við að draga úr sveigju á getnaðarlim og rétta rót getnaðarlims. Við hverja eftifylgniðskoðun, 1 til 3 dögum eftir seinni inndælingu hverrar meðferðarlotu, skal framkvæma reðurmótunaraðgerð á linum getnaðarlim til þess að teygja og lengja herslið sem Xiapex hefur rofið.

- Gefið viðeigandi staðeyfingu, ef þess er óskað.
- Klæðist hönskum og grip. Ö í herslið á linum getnaðarlim u.þ.b. 1 cm frá stungustaðnum. Forðist beinan þrýsting á inndælingarsvæðið.
- Notið herslið sem á að meðhöndla sem miðpunkt og notist við báðar hendur til að beita stöðugum þrýstingi til þess að lengja og teygja herslið. Markmiðið er að skapa smátt og smátt sveigju sem er öfug við sveigjuna á getnaðarlim sjúklings og teygja þar til mótstaða er í meðallagi mikil. Viðhaldið þrýstingi á getnaðarliminn í 30 sekúndur og sleppið síðan.
- Eftir 30 sekúndna hlé skal endurtaka reðurmótunartæknina í alls 3 tilraunir sem hver stendur í 30 sekúndur.

Síðan skal leiðbeina sjúklingi um að framkvæma sjálfur reðurmótun heima við á hverjum degi á 6 vikna tímabili í kjölfar reðurmótunar hjá lækni í hverri meðferðarlotu, í samræmi við nákvæmar leiðbeiningar sem koma fram í fylgiseðli.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir kollagenasa úr *Clostridium histolyticum* eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Endurskoðun á gögnum sem lögð voru fram í PSUR fyrir Xiapex, sem nær yfir tímabilið 28. febrúar 2018 til 27. febrúar 2019, leiddi í ljós tilkynningar eftir markaðssetningu og í heimildum um tilvik dreps í fingri og/eða aflimunar og brots í fingri hjá sjúklingum með lófakreppu (Dupuytren's contracture) sem fengu meðferð með kollagenasa úr *Clostridium histolyticum*. Að teknu tilliti til líklegs verkunarmáta kollagenasa úr *Clostridium histolyticum* og meðhöndlunar í kjölfarið hjá sjúklingum með lófakreppu, telur PRAC að uppfæra eigi lyfjaupplýsingarnar fyrir Xiapex þannig að þær innihaldi viðvörðun varðandi drep í fingri sem leiðir í sumum tilvikum til aflimunar á fingri og viðvörðun varðandi brot í fingri skal koma fram í kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs. Skert útæðablóðrás kann að vera einn af orsakabáttunum fyrir drep í fingri. Gæta þarf sérstakrar varúðar við meðhöndlunina hjá sjúklingum með aukna hættu á beinbrotum, t.d. sjúklingum með beinrýrð/beinþynningu. Kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs hefur verið uppfærður og inniheldur aukaverkanirnar „drep í fingri“ og „brot í fingri“ með tíðnina „ekki þekkt“. Fylgiseðillinn er uppfærður í samræmi við það.

Að auki, á grundvelli endurskoðunar á tilkynningum eftir markaðssetningu um tilvik reðurbrots eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með Peyronie-sjúkdóm, telur PRAC að uppfæra skuli upplýsingarnar um Xiapex þannig að þær innihaldi nýtt orðalag í kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs og kafla 2 í fylgiseðlinum um að lengja skuli lágmarkstímabil milli inndælingar og upphafs kynferðislegra athafna í að minnsta kosti 4 vikur og gæta varúðar þegar kynlíf er stundað á ný.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir kollagenasa úr *Clostridium histolyticum* telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur kollagenasa úr *Clostridium histolyticum*, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.